

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Ein Beitrag zum Metabolismus und zur Pharmakodynamik des Acetaldehyds

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Georg Zapfe

aus Erlangen

Erlangen 1980

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Ein Beitrag zum Metabolismus und zur Pharmakodynamik des Acetaldehyds

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Georg Zapfe

aus Erlangen

Erlangen 1980

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referentin: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher - v. Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 19.5.1980

Meinen lieben Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

=====

A) Einleitung

- | | |
|---|---------|
| 1. Acetaldehyd - Vorkommen und Stoffwechsel | Seite 1 |
| 2. Problemstellung | Seite 6 |
| 3. Acetaldehyd in der Leber | Seite 6 |

B) Hauptteil

- | | |
|--|----------|
| 1. Herz und Kreislauf | |
| a) Metabolismus und Pharmakodynamik des Äthanol und des Acetaldehyds | Seite 16 |
| b) Zusammenfassung | Seite 27 |
| 2. Lunge | |
| a) Metabolismus und Pharmakodynamik des Äthanol und des Acetaldehyds | Seite 28 |
| b) Zusammenfassung | Seite 33 |
| 3. Nebenniere | |
| a) Metabolismus und Pharmakodynamik des Äthanol und des Acetaldehyds | Seite 35 |

4. Bauchspeicheldrüse	
a) Metabolismus und Pharmakodynamik des Äthanol und des Acetaldehyds	Seite 41
b) Zusammenfassung	Seite 46
5. Zentrales und Peripheres Nervensystem	
a) Metabolismus und Pharmakodynamik des Äthanol und des Acetaldehyds	Seite 47
b) Zusammenfassung	Seite 68
C) Diskussion und Zusammenfassung	Seite 70
D) Literaturverzeichnis	Seite 74
E) Anhang	

A) Einleitung

1. Acetaldehyd - Stoffwechsel und Vorkommen

In zunehmendem Maße weisen Ärzte, Politiker, Ministerien und Gesundheitsämter in den letzten Jahren auf die rapid steigenden Zahlen von Alkoholabhängigen hin. Der Alkoholmißbrauch in seinen verschiedensten Erscheinungsformen führt zu einer Vielzahl klinischer Bilder, die seit jeher Mediziner, Chemiker und Physiologen zu verstärkter Forschung motivierten. Der Stoffwechsel und die Pharmakodynamik des Alkohols waren Themen zahlreicher Veröffentlichungen. In den letzten Jahren kristallisierte sich zunehmend der Acetaldehyd als wesentlicher Faktor der klinischen Symptomatik bei Alkoholgenuß, erst recht beim Alkoholabusus heraus.

Diesen Forschungen ging die Kenntnis der Glycolyse und besonders der alkoholischen Gärung voraus. Zwar ist das Wissen um die alkoholische Gärung, vor allem aber ihre Produkte, schon sehr alt, doch ist ihre wissenschaftliche Erforschung viel jünger. Sie ging Hand in Hand mit den Anfängen der Biochemie

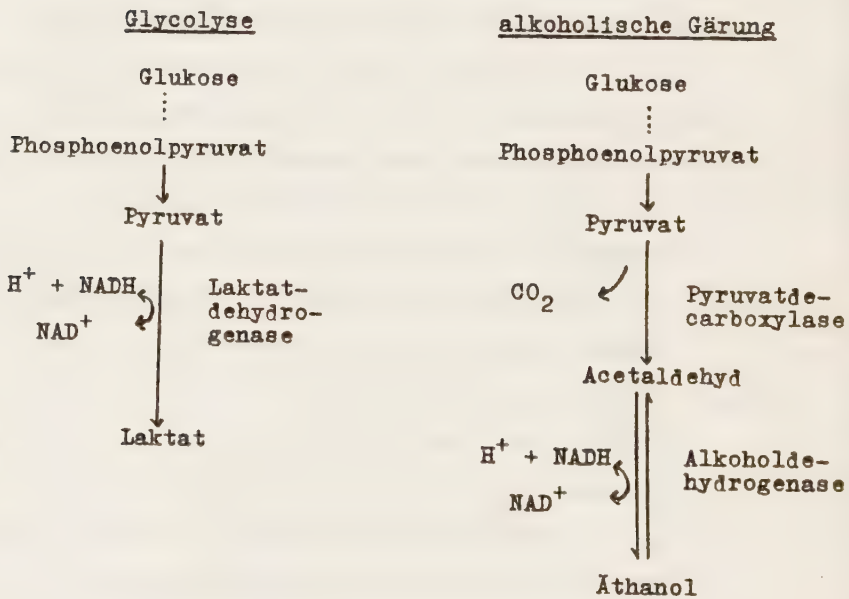
zu Lavoisiers Lebzeiten und ist heute, zumindest in ihren Auswirkungen auf den Organismus, noch nicht abgeschlossen. Karlsson (1972) führt hierzu aus: "Um 1860 fand man, daß die Gärung durch zelluläre Organismen, durch die Hefezellen, verursacht wird, und es erhob sich dann die Frage, ob hier eine Lebenskraft am Werk sei, oder ob der Vorgang auch außerhalb lebender Zellen ablaufen könnte."

Pasteur, der viel experimentelles Material über den Stoffwechsel der Hefe und anderer Mikroorganismen beibrachte und die Milchsäuregärung, die Zitronensäuregärung und andere Gärungsformen beschrieb, hielt die Gärung für den Ausdruck des Lebens. Aber schon Zeitgenossen waren um 1870 anderer Meinung. Sie verwiesen unter anderem auf das damals schon bekannte Pepsin und die Eiweißverdauung, und Traube schrieb: "Die Fermente sind chemische Substanzen, den Proteinen verwandt. Sie besitzen eine definierte chemische Struktur und rufen in anderen Substanzen Veränderungen hervor, vermöge ihrer spezifischen chemischen Affinitäten." Eine Stellungnahme, die bis heute fast noch Gültigkeit hat.

Der Streit um Pasteurs Auffassung wurde endgültig 1897 entschieden, als Buchner einen zellfreien Hefepreßsaft gewinnen konnte, der die alkoholische Gärung vollzog. Damit war nicht nur unnützen Spekulationen der Boden entzogen, es war vor allem ein Ausgangspunkt für weitere Experimente geschaffen. Die Erforschung der Glycolyse und der alkoholischen Gärung verliefen nahezu zeitgleich. Glycolyse und alkoholische Gärung unterscheiden sich erst am Ende des sogenannten Embden-Meyerhoff-Schemas. Trennpunkt der Stoffwechselvorgänge ist das Pyruvat, das am Ende der aeroben Glycolyse steht. Unter anaeroben Bedingungen schließt sich eine Reduktion des Pyruvats zu Milchsäure an. Bei der alkoholischen Gärung hingegen wird die Brenztraubensäure zu Acetaldehyd dekarboxyliert. Das Enzym, die Pyruvatdekarboxylase, benötigt als Kofaktor Mg^{++} und Thiaminpyrophosphat. Wahrscheinlich wird der Acetaldehyd zunächst in aktivierter Form gebunden, denn er kann manche Reaktionen eingehen. Unter bestimmten Bedingungen treten zwei Moleküle zu Acetonin zusammen. Die Pyruvatdekarboxylase kommt nur im Pflanzenreich vor. (Abb. 1)

Abb. 1

Vergleich zwischen Glycolyse und alkoholischer Gärung



Der Acetaldehyd ist andererseits das Produkt einer reversiblen Redoxreaktion, katalysiert durch Alkoholdehydrogenase, aus Äthanol.

Dies ist die wesentliche Reaktion des Alkoholabbaues in tierischen und menschlichen Zellen. Acetaldehyd ist demnach die erste Abbaustufe des Äthylalkohols.

Weiterhin tritt Acetaldehyd beim oxydativen Abbau von Aminosäuren auf. So vollzieht sich der Abbau von Alanin, Cystein, Glycin, Serin und Threonin zu Acetyl-CoA über Pyruvat. Threonin wird bei einem seiner Abbauwege zu Acetaldehyd direkt verstoffwechselt. Es kann durch Threoninaldolase in Glycin und Acetaldehyd gespalten werden. Acetaldehyd wird in Essigsäure und Acetyl-CoA überführt.

Acetaldehyd entsteht im Stoffwechsel also auf verschiedenen Wegen.

2. Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit soll über Stoffwechsel und Wirkung des Acetaldehyd im Warmblüterorganismus berichtet werden, wobei der Schwerpunkt auf Acetaldehyd als das erste Stoffwechselprodukt des Äthylalkohols gelegt wird.

Über die Pharmakodynamik und den Metabolismus des Alkohols in der Leber ist bereits viel bekannt. Deshalb liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit auf den Wirkungen bezüglich Herz, Kreislauf, Lunge, Niere, Bauchspeicheldrüse, zentralem Nervensystem und peripheren Nerven.

3. Acetaldehyd in der Leber

Einleitend soll auf die Vorgänge in der Leber hingewiesen werden.

Obwohl nur einige Enzyme den Alkohol in der Leber zu Acetaldehyd oxydieren können, ist bis heute keine Übereinstimmung über ihre quantitative Mitwirkung am Alkoholabbau erzielt worden.

Thurmann (1977) faßt die drei Enzyme oder Enzymsysteme zusammen, die für den Alkoholmetabolismus in der Leber allgemein identifiziert, bzw. postuliert werden.

1. Die Alkoholdehydrogenase ist das wesentliche Enzym, welches bis zu mittleren Konzentrationen für den Äthanolstoffwechsel der Leber für zuständig erkannt wird. Mit NAD als Coenzym ergibt sich folgende Gleichgewichtsreaktion:



2. Der zweite Stoffwechselweg läuft über die $\text{H}_2 \text{O}_2$ abhängige Catalasereaktion und ist irreversibel. Buddecke (1973) mißt diesem Weg jedoch nur geringe praktische Bedeutung bei.

Während die ADH Äthanol, Propanol und Butanol mit wachsender Geschwindigkeit oxidiert, reagiert sie nicht mit Methanol. Catalase hingegen oxidiert Äthanol und Methanol mit ungefähr gleicher Umsetzungsrate. Da jedoch die Umsetzungsaktivität mit zunehmender Kettenlänge des Alkohols abnimmt, lassen sich hierdurch die ADH- und Catalase-abhängige Oxidation gut unterscheiden.

3. Das dritte Oxidationssystem ist unter der Abkürzung MEOS (Microsomal Ethanol Oxidizing System) bekannt. Hierbei wird Äthanol von den Lebermikrosomen über NADPH zu Acetaldehyd oxidiert. Nach Alkoholzufuhr proliferiert das endoplasmatische Retikulum, ein Phänomen, welches für Cytochrom P 450 auch nach chronischer Gabe vieler anderer Medikamente beobachtet wurde. Der Mechanismus dieser mikrosomalen Alkoholmetabolisierung ist jedoch nach wie vor noch nicht eindeutig geklärt.

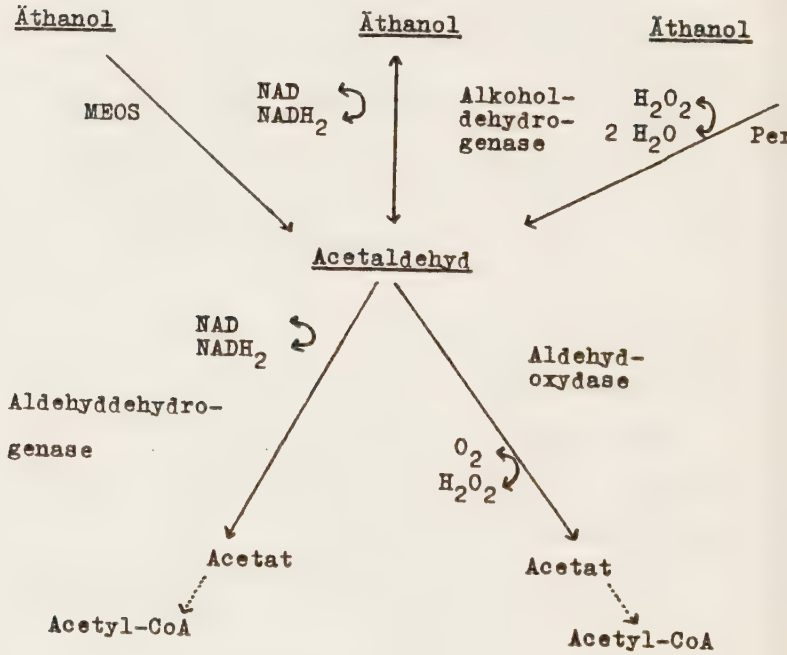
Erst die weitere Stoffwechselreaktion, die Oxidation des Acetaldehyds zum Acetat, ist wieder eindeutig belegt. Sie kann entweder unter Mitwirkung einer Aldehydoxidase (Xanthinoxidase) oder einer Aldehydhydrogenase erfolgen. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt beim Abbau des Äthanol ist die Alkoholdehydrogenasereaktion (Abb. 2)

Auch bei alkoholfreier Ernährung ist immer ein geringer Blutalkoholspiegel (bis 1 Pikogramm pro Milliliter = 0,001 ‰) vorhanden, da Pyruvat auf einem Stoffwechselweg in der Leber durch einfache Dekarboxylierung in Acetaldehyd über-

führt werden kann, welches wiederum mit Äthanol
über die ADH im Gleichgewicht steht.

Abb. 2

Äthanolabbau in der Leber



Viele der vorliegenden Arbeiten beschäftigen sich besonders mit der Frage der Lokalisation der Redoxvorgänge von Äthanol zu Acetaldehyd. Parilla et al (1974) zeigen, daß bei niedrigen Alkoholkonzentrationen (z. B. unterhalb von 0,5 m mol) direkt in den Mitochondrien Reduktionsäquivalente gebildet werden, während bei höheren Konzentrationen der Acetaldehyd sowohl von Alkoholdehydrogenase zu Äthanol reduziert und von Acetaldehyddehydrogenase im Zytosol zu Acetat oxidiert wird. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangen auch Lindros et al (1974). Vergleiche der Veränderung des Oxydations / Reduktionsgleichgewichtes der Pyridinnukleotide während einer Äthanolinfusion und einer Zufuhr von Acetaldehyd bei Fehlen und Vorhandensein von 4-Methylpyrazol (ein Inhibitor der Alkoholdehydrogenase) zeigen, daß bei Acetaldehydkonzentrationen oberhalb von 0,2 bis 0,4 m mol eine Dismutation zwischen Alkohol und Acetaldehyddehydrogenase im Zytosol auftrat. Bei geringeren Acetaldehydkonzentrationen, die den während der Äthanoloxydation auftretenden Werten entsprechen, lassen die Ergebnisse darauf schließen, daß Acetaldehyd normalerweise in den Mitochondrien oxidiert wird.

Zählen die geschilderten Vorgänge auch zum gesicherten Wissen, so unterscheiden sich die verschiedenen Autoren hinsichtlich ihrer Beurteilung, wo die primäre Elimination des Acetaldehyds stattfindet.

Mitochondrische wie zytoplasmatische Funktion können in ihrer Relation zueinander noch nicht als gesichert abgeklärt gelten. Lindros et al wiesen bereits 1972 nach, daß niedrige Acetaldehydkonzentrationen durch Oxydation verstoffwechselt werden, während die Elimination hoher Acetaldehydkonzentrationen auf gleichzeitige Oxydations- und Reduktionsvorgänge hinweise, die auch in der intakten Leber einen Acetaldehyddismutationsprozeß vermuten lassen. Es ist wohl bekannt, daß Acetaldehyd in höheren Dosen toxisch wirkt. Er kann in den normalen Metabolismus eingreifen, indem er freies CoA bindet. Die bei der Zugabe von Acetaldehyd in hoher Konzentration (über 10 m mol) beobachtete Abnahme des Sauerstoffverbrauchs deutet darauf hin, daß der Metabolismus der Leber beeinträchtigt ist, was zu dem ebenfalls beobachteten Anstieg des Laktat / Pyruvatverhältnisses beitragen kann.

Parillas et al (1974) Ergebnisse illustrieren darüberhinaus die Inhibition der hepatischen endogenen Fettsäureoxydation durch Acetaldehyd, die ähnlich der durch Äthanol beobachteten verläuft.

Wahrscheinlich geht die Hemmung der Aktivitäten im Zitronensäurezyklus durch Äthanol teilweise auf die Konkurrenz zwischen der Acetaldehyddehydrogenase und den Hydrogenasen des Zitronensäurezyklus um das mitochondriale NAD zurück.

Diesen Einfluß des Acetaldehyds auf die Fettsäureoxydation untersuchten besonders Cederbaum et al (1975). Sie kommen hierbei zum Ergebnis, daß Acetaldehyd die Fettsäureoxydation in Rattenlebermitochondrien hemmt, wie durch den Sauerstoffverbrauch und die CO_2 -Produktion zu erkennen war. Acetaldehyd unterdrückt sowohl die Ketonkörperproduktion wie auch den Gehalt an Acetyl-CoA während der Palmitoyl-1-Carnitin-Oxydation. Die Unterdrückung der Entstehung der Endprodukte der Fettsäureoxydation (CO_2 , Ketone, Acetyl-CoA) wie auch die größere Empfindlichkeit der Palmitatoxydation im Vergleich zur Acetatoxydation läßt auf eine Hemmung der β -Oxydation, der Aktivität des Zitronensäurezyklus und der Respirations-Phosphorylierungs-Kette durch Acetaldehyd schließen.

Byington et al (1972) und Lindros et al (1972) beschäftigen sich in diesem Zusammenhang mit der Aufnahmekapazität der Leber für Äthanol und der histologischen Veränderung der zellulären Einheiten durch Alkoholgenuß.

Lindros et al (1972) stellen eine Maximalrate der Äthanolverwertung von etwa 2 Mikromol pro Minute pro Gramm frischer Leber bei einer Äthanolkonzentration von über 2 m mol fest. Die in diesem Medium gefundene Acetaldehydkonzentration stieg mit einer Äthanolkonzentration ab etwa 16 m mol. Nur 10 bis 20 % des bei der Oxydation von 0,5 bis 2 m mol Äthanol entstehenden Acetaldehyds verließen die Leber, ohne in den Metabolismus einbezogen zu werden; der Rest wurde weiter oxydiert. Jedoch verließen bei höheren Äthanolkonzentrationen (oberhalb 8 m mol) 50 % oder mehr des gebildeten Acetaldehyds die Leber. Die Toxizität des Alkohols bei Mißbrauch korreliert eng mit dem Auftreten des Acetaldehyds auch außerhalb der Leber. Welche Funktionsveränderungen der Aldehyd hier hervorzurufen vermag, sollen die nachfolgenden Kapitel dieser Arbeit belegen.

Zur Auswertung wurden die Veröffentlichungen zum Thema Acetaldehyd unter den Stichworten Metabolismus, Pharmakodynamik und Blut der Jahre 1972 bis 1977 herangezogen.

Vorab kann sicher bemerkt werden, daß sich die Forschungsergebnisse einander vielfach widersprechen und viele Fragen, wie z. B. die psychischen Veränderungen bei Alkoholgenuß nicht restlos geklärt sind.

Ungeklärt ist auch die Frage der Übertragbarkeit der tierexperimentellen Forschung auf den Menschen, da schon Organuntersuchungen verschiedener Tiere unterschiedliche Ergebnisse zeigten. Weiterhin ist bekannt, daß der Polymorphismus insbesondere bei der ADH bei verschiedenen menschlichen Rassen ganz wesentlich die Pharmakodynamik und Wirkung beeinflusst.

Mit diesen Einschränkungen sind die Ergebnisse der untersuchten Arbeiten sicher geeignet, neue Erkenntnisse über acetaldehydinduzierte Veränderungen im Menschen zu liefern.

B) Hauptteil

1. Herz und Kreislauf

Metabolismus und Pharmakodynamik des Äthanolis
und des Acetaldehyds

Alkoholische Fettleber und spätere alkoholisch bedingte Leberzirrhose sind nicht die einzigen Bilder die der Kliniker im Zusammenhang mit chronischem Alkoholabusus kennt. In vielen Fällen treten auch Alterationen an Herz und Kreislauf auf.

Die bekannteste Erkrankung ist hier zweifellos die alkoholbedingte Cardiomyopathie, einhergehend mit Hypertrophie, Dilatation und Herzinsuffizienz. Die Auswertung der Veröffentlichungen der letzten fünf Jahre zeigt jedoch, daß nicht nur der chronische Alkoholgenuß zu Kreislaufveränderungen führt, sondern daß sogar sporadische bzw. singuläre Alkoholaufnahme ab gewissen Schwellenwerten über gebildeten Acetaldehyd die Kreislauffunktionen signifikant beeinflussen.

Mc-Cloy et al (1974) führen hierzu allgemein aus: Die intravenöse Gabe von Acetaldehyd erhöht die Herzfrequenz, den systemischen arteriellen Druck, den pulmonalen arteriellen Druck, den Herzausstoß, den systemischen venösen Rückfluß und die

Kontraktionskraft des Myocards. Auf der anderen Seite werden durch den Acetaldehyd der Druck im linken Atrium und der Blutstrom in der carotis communis gesenkt. Die intraarterielle Injektion von Acetaldehyd erhöht den Druck in der arteria brachialis, arteria femoralis, arteria renalis und der arteria mesenterica superior, wodurch sich der indirekte vasokonstriktorische Effekt auf die peripheren Anteile dieser Arterien zeigt. Im Gegensatz dazu setzt die intraarterielle Injektion von Acetaldehyd den Druck in den Coronararterien und der arteria hepatica herab, wodurch sich der direkte vasodilatatorische Einfluß auf diese Gefäße zeigt. Die intraarterielle Injektion von Acetaldehyd verursacht diphasische Veränderungen der Kontraktilitätskraft im Myocard, wodurch deutlich wird, daß die gesamte Anhebung der Myocardkontraktilität eher auf die zunächst größere positiv inotrope Wirkung des freigesetzten Katecholamins als auf die direkte negativ inotrope Wirkung des Acetaldehyds auf das Myocard zurückzuführen ist. Die cardiovascularen Auswirkungen des Acetaldehyds wurden durch eine adrenerge Blockade mit Phenobenzamin und Propanolol erheblich herabgesetzt oder gar blockiert.

Dieses Ergebnis zeigt, daß die meisten cardio-vaskulären Auswirkungen des Acetaldehyds auf die Freisetzung von Katecholaminen zurückzuführen sind. Bei Fällen mit adrenerger Blockade verringerte der Acetaldehyd den systemischen arteriellen Druck, was zeigt, daß Acetaldehyd eine direkte vasodilatatorische Wirkung auf die peripheren Arterien ausübt. Diese Ergebnisse werden auch unterstützt von Nguyen et al (1974) in ihrer Untersuchung über die Unabhängigkeit des Anstiegs der Coronarströmung, von Veränderungen der Herzfrequenz und der Sauerstoffaufnahme bei Ratten. Die niedrigste Acetaldehydkonzentration, die einen gut zu definierenden Effekt erzeugte, betrug 0,2 mmol. Dabei entstand ein signifikanter Anstieg der Coronarströmung um 13 % und des Sauerstoffverbrauchs um 22 %. Jedoch hatte sie keinen Einfluß auf die Herzfrequenz. Die Coronarströmung stieg mit zunehmender Acetaldehydkonzentration um 60 % bei 1 mmol und 127 % bei 5 mmol. Der Anstieg der Herzfrequenz mit der Konzentration war abrupt. Während kein Anstieg bei 0,2 mmol Acetaldehyd festzustellen war, betrug der Anstieg bei 1 mmol 27 %. Weitere Erhöhung der Acetaldehyd-

konzentrationen erzeugte nur noch einen relativ geringen zusätzlichen Anstieg. Der Sauerstoffverbrauch stieg gleichzeitig mit der Coronarströmung an, mindestens bis zu einer Acetaldehydkonzentration von 1 mmol. Bei einer Maximaldosis von 5 mmol ging der Sauerstoffverbrauch mit der Zeit wieder zurück. Weiter stellt Nguyen (1974) fest, daß die Wirkungen von Acetaldehyd reversibel zu sein scheinen, da bei anschließender Verwendung einer acetaldehydfreien Perfusionslösung ein Absinken der Herzfrequenz, der Coronarströmung und des Sauerstoffverbrauches gegenüber den Kontrollwerten beobachtet wurde. Eindeutig konnte festgestellt werden, daß der Anstieg der Coronarströmung und des Sauerstoffverbrauches nicht auf einen durch Acetaldehyd hervorgerufenen Anstieg der Herzfrequenz zurückgeht. Zu diesem Zweck wurde einem auf 270 Schläge pro Minute stimulierten Herzen Acetaldehyd zugeführt. Die Stimulierung selbst erzeugte einen geringen Anstieg der Coronarströmung und des Sauerstoffverbrauches. Die Zugabe von Acetaldehyd hatte keinen Einfluß auf die stimulierte Herzfrequenz und erzeugte nur einen relativ geringen und nicht signifikanten Anstieg des Sauerstoffverbrauches. Jedoch erhöhte sich die Coronarströmung mindestens ebenso stark wie im

nicht stimulierten Herzen.

Egle et al (1973) beschäftigten sich in ihren Versuchen mit den Blutdruckreaktionen auf Acetaldehyd. Nach einer intravenösen Gabe von 5 mg Acetaldehyd pro kg waren die steigenden Auswirkungen auf den Blutdruck anästhesierter Ratten dominierend. In ähnlicher Weise dominierte die Pressoreaktion auf die Gabe von 10 mg pro kg Aldehyd.

Wurde Phentolamin vor dem Acetaldehyd gegeben, so führte dies zu gleichen Depressor- wie Pressor-Auswirkungen, während bei einer Gabe von 20 mg pro kg Acetaldehyd die Depressorreaktionen dominierten. Dieser Effekt trat jedoch nach Verabreichung von Atropin oder einer beidseitigen Vagotomie nicht auf (Tabelle 1). Das besondere Augenmerk bei diesem Versuch sei gerichtet auf den Schwellenwert zwischen 10 und 20 mg Aldehyd pro kg, bei dem eine Wirkungsumkehr an den Pressoren erkennbar ist.

Neben den bisher genannten Einflüssen des Acetaldehyds, dessen Wirkungsangriff primär auf der Ebene der Gefäße lag, sind auch noch Veränderungen im Bereich der Herzmuskelzelle von besonderer Wichtigkeit.

Tabelle 1

Einfluß verschiedener Medikamente und chirurgischer Eingriffe auf den Blutdruck betäubter Ratten nach intravenöser Gabe von Acetaldehyd (nach Egle 1973)

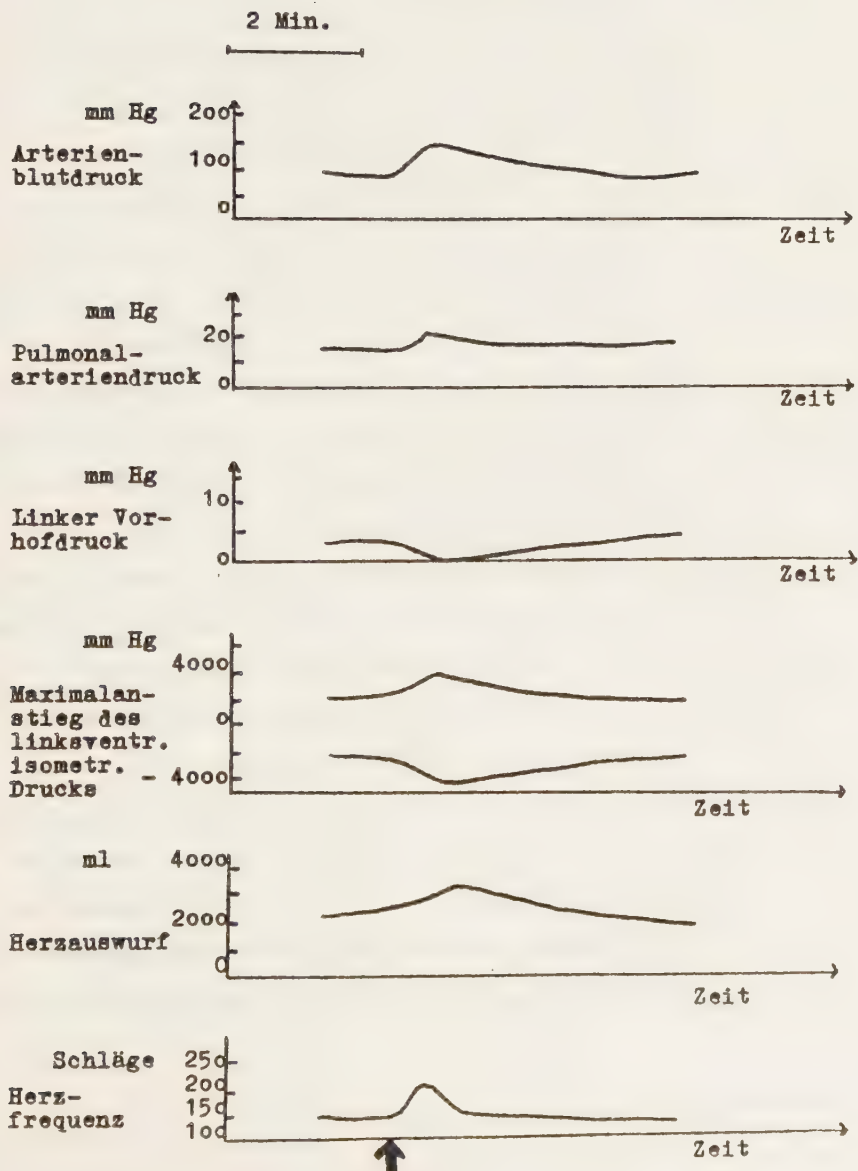
Intervention durch:	Anstieg Absinken	Aocetaldehyd (mg/kg)				Prozentangaben der Veränderung gegenüber Blutdruck i.R.
		5	10	20	40	
		Prozentangaben der Veränderung gegenüber Blutdruck i.R.				
Kontrolle	↑ ↓	10,7 ± 1,6 -- -- -- --	16,7 ± 2,2 -- -- -- --	22,7 ± 2,0 41,6 ± 5,4	-- -- -- -- 53,9 ± 6,9	
Adrenalektomie	↑ ↓	15,8 ± 3,8 --	9,2 ± 2,2 10,7 ± 4,7	-- -- -- -- 23,1 ± 6,0	-- -- -- -- 47,6 ± 2,4	
Adrenalektomie Reserpin	↑ ↓	7,5 ± 1,6 2,0 ± 0,0	7,2 ± 1,0 15,2 ± 5,9	-- -- -- -- 26,6 ± 6,1	-- -- -- -- 55,2 ± 4,5	
Phentolamin	↑ ↓	-- -- -- -- 5,5 ± 2,7	6,7 ± 1,9 14,6 ± 2,7	-- -- -- -- 41,2 ± 9,9	-- -- -- -- 43,0 ± 6,0	
Propanolol	↑ ↓	-- -- -- -- 4,3 ± 1,4	20,3 ± 4,3 2,0 ± 2,0	-- -- -- -- 38,9 ± 2,0	-- -- -- -- 44,4 ± 5,8	
Atropin	↑ ↓	8,2 ± 1,9 -- -- -- --	18,9 ± 2,1 -- -- -- --	30,2 ± 3,0 4,0 ± 1,1	-- -- -- -- 11,0 ± 2,7	
Vagotomie	↑ ↓	18,1 ± 3,3 -- -- -- --	39,7 ± 8,2 -- -- -- --	30,9 ± 2,2 -- -- -- --	36,0 ± 5,6 -- -- -- --	

Während Williams et al (1975), aufmerksam gemacht durch Veränderungen der ST-Strecken und der T-Wellen im EKG, Plasmamembranen von Meerschweinchenherzen untersuchten, und fanden, daß ein Äthanol / Acetaldehydgemisch die Natrium- und Kaliumaktivierte ATP-ase-Aktivität hemmt, dringen die Versuche von Schreiber et al (1974/76) bis in das Zellinnere, zum Beispiel zu den Mikrosomen vor. Die Versuchsreihen sind abgestimmt auf die Erkundung des Einflusses von Äthanol und Acetaldehyd auf die Herzproteinsynthese. Hierzu war die Einbringung radioaktiv markierten Lysins in die Gesamtproteinmenge eines jungen Meerschweinchenherzens notwendig.

Bis zu einer Äthanolkonzentration von 250 mg pro 100 ml traten innerhalb von drei Stunden keinerlei Veränderungen der gemessenen Parameter in perfundierten Herzen auf. Da hemmende Einflüsse von markierter Lysininkorporation in das Protein bei "physiologischen" Pegeln des zirkulierenden Äthanol nicht zu sehen waren, wurden Messungen der Proteinsynthese mit dem Metabolit Acetaldehyd durchgeführt. Die verwendeten Konzentrationen hatten einen inotropen oder chronotropen Einfluß (Abbildung 3) und bewirkten eine erhöhte Coronardurchblutung. Trotz dieser geschilderten Effekte

Abb. 3

Auswirkung einer Einzeldosis (i. v.) Acetaldehyd auf den arteriellen Blutdruck und die Herzfrequenz bei Meerschweinchen (nach Schreiber et al. 1976)



stellte sich eine markante Verringerung der Inkorporation des markierten Lysin im Herzprotein sowohl im rechten wie im linken Ventrikel ein. Die Acetaldehyddurchströmung war mit geringem Absinken des Ausgleichs des intrazellulären freien Lysinvorrats sowohl im rechten wie im linken Ventrikel gekoppelt, verglichen mit den Kontrollen. Somit war die spezifische Aktivität des markierten Lysins bei Durchströmung im intrazellulären freien Lysinvorrat nach 60 Minuten und nach 180 Minuten, verglichen mit den gleichen Zeiten bei den Kontrollen deutlich niedriger. Die Berechnung der Inkorporation des markierten Lysins und Proteins im rechten und im linken Ventrikel basierte auf der mittleren spezifischen Aktivität des intrazellulären freien Lysins zwischen 40 und 180 Minuten, welche eine signifikante Verringerung gegenüber den Kontrollen aufwies. Hieraus geht hervor, daß die verringerte Inkorporation nicht durch die geringe Hemmung des Eintritts in den intrazellulären freien Lysinvorrat verursacht wird. Damit ist trotz des Vorhandenseins des markanten inotropen Effekts die Proteinsynthese abgesunken. Der inotrope wie chronotrope Effekt wurde dem freigesetzten Norepinephrin zugeschrieben und kann

durch Propanolol zum Verschwinden gebracht werden. Nach einer Propanololkonzentration von 2 mg pro Liter, die ausreicht, um den chronotropen Effekt vollständig verschwinden zu lassen, war die Inkorporation des markierten Lysins nach drei Stunden unverändert, ausgehend vom Mittelwert, der für Acetaldehyd allein beobachtet wurde. Der Rückgang der Proteinsynthese konnte signifikant bis zu einem unteren Acetaldehydpegel von 0,2 mmol nachgewiesen werden (Tabelle 2). Dieser untere Pegel ist von besonderer Bedeutung, weil die Blutacetaldehydkonzentrationen im Menschen nach Alkoholgenuß durchaus die Größenordnung von 0,16 bis 0,30 mmol erreichen. Schreiber et al (1976) weisen weiter darauf hin, daß die durch Acetaldehyd hervorgerufene Proteinsyntheseverringerng sicherlich eine Rolle in der Entwicklung der Myopathie spielt. Es kann unterstellt werden, daß die Inhibition mittels Acetaldehyd hervorgerufen wird durch Interferenz von Acetaldehyd mit dem ATP-System. Dennoch kommen bei einer Gegenüberstellung der Angriffspunkte des Acetaldehyds die Mehrzahl der Forscher zu dem Ergebnis, daß der Einfluß des Aldehyds auf das Myocard von geringerer Bedeutung ist gegenüber seinen vaskulären Auswirkungen.

Tabelle 2

Beeinflussung des Herzens durch Äthanol und Acetaldehyd

(Schreiber et al 1976, Versuchstier: Meerschweinchen)

Gruppe	n	Koronar- fluß (ml/min·g)	Aorten- druck (mmHg)	Kontrak- tion (mmHg)	Herz- frequenz (Schl./Min)
Kontrolle	13	25 ± 0,5	40 ± 1	10 ± 0,3	184 ± 6
Äthanol (250 mg/ml)	12	24 ± 0,5 NS*	40 ± 1 NS*	10 ± 0,3 NS*	183 ± 8 NS*
Acetaldehyd (0,8 mmol)	6	31 ± 0,5 p < 0,05	41 ± 0,8 NS	17,2 ± 0,2 p < 0,001	213 ± 12 p < 0,05

NS = nicht signifikant

Beeinflussung der Proteinsynthese durch Äthanol und Acetaldehyd

		¹⁴ C-Lysin in Protein (µmol/g Prot. N)	
Gruppe	n	rechter Ventrikel	linker Ventrikel
Kontrolle	13	44,1 ± 1,5	25,6 ± 1,0
Äthanol (250 mg/ 100 ml)	13	42,8 ± 1,2 NS	24,3 ± 0,8 NS
Acetaldehyd	6	27,1 ± 2,8 p < 0,01	14,9 ± 1,9 p < 0,005
Acetaldehyd u. Propanolol	3	24,7 ± 2,0 p < 0,001	15,3 ± 2,7 p < 0,001

NS = nicht signifikant

Zusammenfassend läßt sich also sagen:

Acetaldehyd beeinflusst Herz- und Kreislauf-funktionen umfassend. Acetaldehyd wirkt direkt vasodilatorisch, indirekt, durch die Freisetzung von Katecholaminen, vasokonstriktorisch. Dies führt zur Blutdrucksteigerung, zum Anstieg des venösen Rückstroms, zu erhöhter Herzfrequenz, vergrößertem Herzauswurf und kräftigerer Herzkontraktion. Erste Erscheinungen aus diesem Symptomenkomplex treten bereits bei kleinen Acetaldehydmengen auf. Der Schwellenwert der Intoxikation, die zur Wirkungsumkehr führt, liegt zwischen 10 und 20 mg/kg Aldehyd.

Umstritten sind noch Arbeitsergebnisse, die zwar eindeutig festhalten, daß Alkoholintoxikation die Proteinsynthese im Herzen verringert, den Wirkungsmechanismus zur Entwicklung der Myopathie jedoch nicht lückenlos darstellen können.

2. Lunge

Metabolismus und Pharmakodynamik des Äthanol
und des Acetaldehyds

Behandeln die vorangegangenen Kapitel Äthanol bzw. Acetaldehyd, soweit diese entweder über die Magen-Darm-Schleimhaut oder aber über direkte Injektion die Blutbahn, das Herz und die Leber erreichten, so beschäftigte sich Egle (1972) darüberhinaus mit der Retention inhalierten Acetaldehyds und den Auswirkungen auf Blutdruck und Herzfrequenz dieser Inhalation.

Eines der Hauptziele dieser Studie lag darin, die Retention von Acetaldehyd bei Inhalation im Tier zu bestimmen, was gewisse Schlüsse auf die respiratorische Aufnahme im Menschen zuläßt. Die Bedingungen dieses Versuches, bei dem der ganze Respirationstrakt dem Acetaldehyd ausgesetzt war, sind den Versuchen beim Menschen sehr ähnlich, sowohl in bezug auf die Aufnahmewerte bei einer gegebenen Atemfrequenz als auch bezüglich der Beziehung zwischen Atemfrequenz und Retention. Egle (1972) geht davon aus, daß für jede gewählte Atemfrequenz zwischen 5 und 40/Min. die Retention beim Hund um 2 bis 3 % höher liegt, als bei der Inhalation von Acetaldehyd beim Menschen durch Nase oder Mund.

Andere beim Menschen und Hund durchgeführte Experimente betrafen den möglichen Einfluß von inhalierten Konzentrationen und Atemvolumen. Bei den am Menschen durchgeführten Studien war der Konzentrationsbereich, innerhalb dessen die Einwirkungen von Acetaldehyd untersucht werden konnte, durch Sicherheitserwägungen begrenzt.

Die Anzeichen wiesen darauf hin, daß unterschiedliche Acetaldehydkonzentrationen die Retention nicht beeinflussen. Dies wurde im Tierversuch bestätigt, bei dem viel höhere Konzentrationen angewandt wurden. Das Fehlen einer Auswirkung der Konzentration erweist sich als günstigstes Ergebnis, da es die Notwendigkeit eliminiert, bei anderen Untersuchungen Konzentrationsänderungen als Faktor zu berücksichtigen.

Egle weist nach, daß das Atemvolumen keinen Einfluß auf die Retention hat. Dies ist mit den Ergebnissen von Studien am Menschen identisch, bei denen ein grundsätzlich größeres Atemvolumen nachgewiesen werden konnte.

Drei weitere Versuchsreihen konnten nur beim Hund und nicht beim Menschen durchgeführt werden. Sie hatten die Aufgabe, die Retention von Acetaldehyd in unterschiedlichen Abschnitten des Respirationstraktes des Hundes zu untersuchen. Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse liegt aber der Schluß nahe, daß die Retention im Menschen durchaus ähnlich verläuft. Die Versuche für den oberen Abschnitt der Atemwege dienten zur Bestimmung der Gesamtaufnahme von Acetaldehyd in diesem Abschnitt während eines vollständigen Atemzyklus. Es ist eindeutig, daß bei normaler Atmung die Konzentration des Gases beim Durchströmen des oberen Abschnitts der Atemwege während der Expiration viel geringer ist, als während der Inspiration. Jedoch haben die Konzentrationsversuche gezeigt, daß dieser Faktor vernachlässigt werden kann. Die Aufnahme in diesem Bereich war relativ hoch und stand in umgekehrtem Verhältnis zur Atemfrequenz.

Anschließend wurden weitere Versuche im oberen Teil der Atemwege durchgeführt mit dem Zweck, festzustellen, wie hoch die Konzentrationsverringerung des inhalierten Acetaldehyds auf dem Weg

von der Nase zu den Brochiolen ist. Diese Art der Information scheint bei der Anordnung und Interpretation von Versuchen nützlich zu sein, bei denen es um die toxischen Auswirkungen von Acetaldehyd auf Gewebe in tieferen Abschnitten des Respirationstraktes bei Versuchen an isolierten Organen oder bei in vitro-Versuchen geht. Versuche im unteren Teil des Respirationstraktes zeigten, daß die Retention in diesem Bereich geringer als im oberen Abschnitt ist. Jedoch findet eine beträchtliche Aufnahme statt, und die Retention steht wieder im umgekehrten Verhältnis zur Atemfrequenz. Insgesamt zeigt diese Studie, daß die Retention von Acetaldehyd sowohl im oberen wie im unteren Abschnitt des Respirationstraktes des Hundes hoch, jedoch bei weitem nicht vollständig ist.

Vor einiger Zeit haben andere Autoren über die nasale Aufnahme von Zigarettenrauch berichtet: Hilding et al (1966) stellten fest, daß die nasale Retention aus Rauch bei lebenden Meerschweinchen etwa 31 % beträgt. Dalhamn et al (1971) hatten berichtet, daß die Absorption organischer Stoffe des Zigarettenrauchs bei Hasen im nasalen Durch-

gang 32 % beträgt.

Wie bereits früher erwähnt und auch in der Studie von Dalhamn (1971) ausgesagt, ist es sehr wichtig, die stattfindende Konzentrationsverringerung zu kennen, bevor das Material in die Lunge gelangt.

Die Auswirkungen der Acetaldehydinhalation untersuchte Egle (1972) in einer weiteren Arbeit. Die niedrigsten inhalierten Acetaldehydkonzentrationen betrugen 0,5 und 1,0 $\mu\text{g/ml}$ und erzeugten keinerlei Veränderung der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte. Alle höheren Werte (3 bis 30 $\mu\text{g/ml}$) führten zu signifikanten Blutdruckveränderungen. Im allgemeinen begann der Druckanstieg 5 Sekunden nach Inhalationsbeginn, erreichte seinen Spitzenwert nach etwa 20 bis 25 Sekunden und hielt sich auf dem oder nahe dem Maximum bis zum Ende der Inhalation. Etwa fünf Sekunden nach der Beendigung der Acetaldehydinhalation konnte eine schnelle Rückkehr zu den Kontrollwerten beobachtet werden. Bei der Konzentration von 30 $\mu\text{g/ml}$ war der Ablauf unterschiedlich, da der Blutdruck bereits 5 bis 10 Sekunden vor Beendigung der Inhalations-

dauer abzusinken begann. Ein signifikantes Ansteigen der Herzfrequenz wurde nur bei der Inhalation von 12 bis 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ beobachtet. Bei der höchsten inhalierten Konzentration zeigte sich eine geringfügige Absenkung der Herzfrequenz. Nach der Inhalation einer Konzentration von 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ trat ein geringer Anstieg des Blutdrucks auf, der jedoch nicht signifikant war. Alle höheren Konzentrationen erzeugten einen signifikanten Blutdruckanstieg.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß unter Berücksichtigung der relativ kurzen Einwirkungszeit bei Inhalation von Acetaldehyd die bereits im Kapitel "Herz und Kreislauf" von verschiedenen Autoren beschriebenen Reaktionen ihre volle Bestätigung fanden. Auch in diesen Versuchsreihen traten die Blutdruckveränderungen bereits bei deutlich niedrigeren Konzentrationen auf, als sie zur Beeinflussung der Herztätigkeit nötig waren.

Erwartungsgemäß beobachtet man den beschleunigten Wirkungseintritt, der aus der rascheren Resorption

ebenso leicht zu erklären ist, wie die schnelle Wirkungsrückbildung in der Expirationsphase. Offen bleibt die Frage, ob hohe Dosen Acetaldehyd ($30 \mu\text{g/ml}$) bereits ebenso depressorstimulierend wirken, wie dies Egle (1972) bei seinen Blutdruckuntersuchungen anhand iv Applikation für Werte zwischen 10 und 20 mg/kg fand.

3. Nebenniere

Metabolismus und Pharmakodynamik des Äthanolis und
des Acetaldehyds

Wie Cederbaum et al bereits 1973 nachwiesen, ist Acetaldehyd in Konzentrationen von 1 - 3 mmol in der Lage, mitochondriale Funktionen zu verändern. Hierbei wird unterstellt, daß Acetaldehyd in der Lage ist, diese Effekte durch Interaktionen mit der Membran der Mitochondrien zu ermöglichen. Auch bei geringeren Konzentrationen ($2 \cdot 10^{-3}$ mol) wurde über Membraneffekte berichtet, die verschiedene Zellenfunktionen verändern.

Diese Untersuchungen wurden zum Ausgangspunkt für Schneider (1974) in seiner Arbeit über die Verteilung von exogenem Acetaldehyd in den chromaffinen Granula des Nebennierenmarkes.

Die Stimulation perfundierter Nebennieren der Kuh mit Acetaldehyd in Konzentrationen zwischen $5 \cdot 10^{-4}$ und $3,5 \cdot 10^{-1}$ mol über verschieden lange Zeiten haben zur Folge, daß die Katecholaminspiegel im Präparat über die Pegel vor der Stimulation anstiegen. Die Katecholaminfreisetzung nach der Stimulation mit der geringsten Versuchsdosis von $5 \cdot 10^{-4}$ mol über 30 Minuten

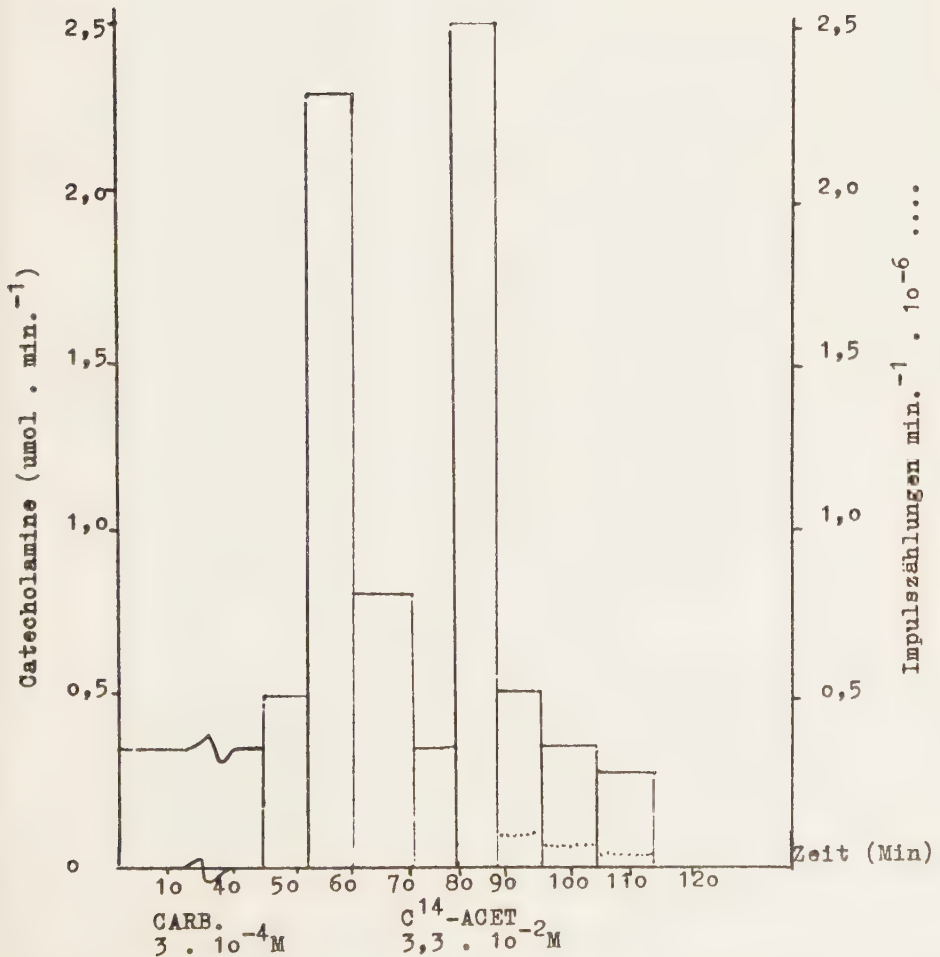
bedingte in getrennten Versuchen Erhöhungen zwischen 34 und 66 % gegenüber der Normalsekretion. Zunehmende Acetaldehydkonzentration führte zur verstärkten Freisetzung von Katecholaminen ($r = 0,757$). Diese Korrelation konnte noch höher werden ($r = 0,847$), wenn das Produkt aus Konzentration und Stimulationsdauer mit der Freisetzung der Katecholamine verglichen wurde. Die Ergebnisse dieses Versuchsaufbaus (Abb. 4) bekräftigten die schon verschiedentlich ausgesprochenen sympathomimetischen Effekte, die durch Acetaldehyd sekundär stimuliert werden.

In weiteren Arbeiten beschäftigt sich Schneider (1974) mit dem Einfluß der Wirkungsdauer und Konzentration von Acetaldehyd auf die Freisetzung der Katecholamine. Schneider beweist seine Vermutung bezüglich der positiven Korrelation zwischen Acetaldehydkonzentration und Stimulationsdauer einerseits und der Freisetzung der Katecholamine andererseits.

Mit Konzentrationen zwischen $1,5 \cdot 10^{-5}$ und $2,5 \cdot 10^{-2}$ mol wurde hierzu wiederum eine Nebennierendrüse der Kuh stimuliert. Die Freisetzung

Abb. 4

SEKRETION VON CATECHOLAMIN IN PERFUNDIERTEN, ISOLIERTEN
NEBENNIEREN DER KUH. DIE DRÜSEN WURDEN MIT CARBACHOL
(CARB.) STIMULIERT; ANSCHLIESSEND DURCHSTRÖMUNG MIT
MARKIERTEM ACETALDEHYD (Schneider 1974)



von Katecholaminen pro Zeiteinheit (Mol/Min.) durch Acetaldehyd stieg an mit der Erhöhung der Einwirkungsdauer dieses Stoffes. Im Gegensatz zu Carbachol verschob sich die Kurve, die den Zusammenhang zwischen Acetaldehydkonzentrationen und -wirkung wiedergibt bei Erhöhung der Stimulationsdauer um das Dreifache nach links. Eine Verzögerung bei Erreichung des maximalen Ansprechens wurde bei $2 \cdot 10^{-3}$ mol Acetaldehyd beobachtet. Diese Verzögerung wurde mit der Verringerung der Acetaldehydkonzentration größer. Zeitgleich mit der Beendigung der Acetaldehydinfusion geht die Katecholaminfreisetzung auf ihren Ausgangswert zurück.

Schneider schließt, daß Acetaldehyd Nebennierenrinden-Katecholamine bei solchen Konzentrationen freisetzen kann, die denen ähnlich sind, die beim Menschen nach Alkoholgenuß auftreten. Jedoch ist eine gewisse Zeit für die Entstehung einer wirksamen Konzentration des Stoffes am Ort der Aktion erforderlich.

Rahwan et al (1974) stellten diese Ergebnisse nicht zufrieden, sie beschäftigten sich mit der Erforschung der Freisetzung von Katecholaminen

und der entsprechenden Tetrahydroisochinolin-
derivate im Nebennierenmark beim Rind. Ihre
Ergebnisse erregten beim 58. Jahrestag der
Föderation amerikanischer Gesellschaften für
Experimentalbiologie im Frühjahr 1974 großes
Aufsehen.

Die Untersuchungen bauten auf dem Wissen um
die Kondensation von Acetaldehyd mit
endogenen Aminen zu Tetrahydroisochinolin-
derivaten auf, die bei autonomen Auswirkungen
des Alkohols und bei Einflüssen auf das Ver-
halten des Alkoholikers eine Rolle spielen.
Aus den komplizierten Versuchen war zu schließen,
daß neben der Freisetzung von Katecholaminen
auch die Synthese und die Freisetzung ihrer
Tetrahydroisochinolinkondensationsprodukte durch
Acetaldehyd immer dann hervorgerufen wurde, wenn in
dem Perfusionsmedium Calcium enthalten war.

Beim Fehlen von Calcium im Perfusionsmedium
verursacht Acetaldehyd die Synthese von
Tetrahydroisochinolin und die Freisetzung, nicht
aber die Synthese von Katecholaminen. Hiermit
ist gezeigt, daß die Freisetzung von Katecholaminen
und ihren Tetrahydroisochinolinderivaten vonein-

ander getrennt und durch Änderung der Ionen-
zusammensetzung der extrazellulären Flüssig-
keit eine Differentialsekretion aus dem Neben-
nierenmark erreicht werden kann.

4. Bauchspeicheldrüse

Metabolismus und Pharmakodynamik des Äthanol und des Acetaldehyds

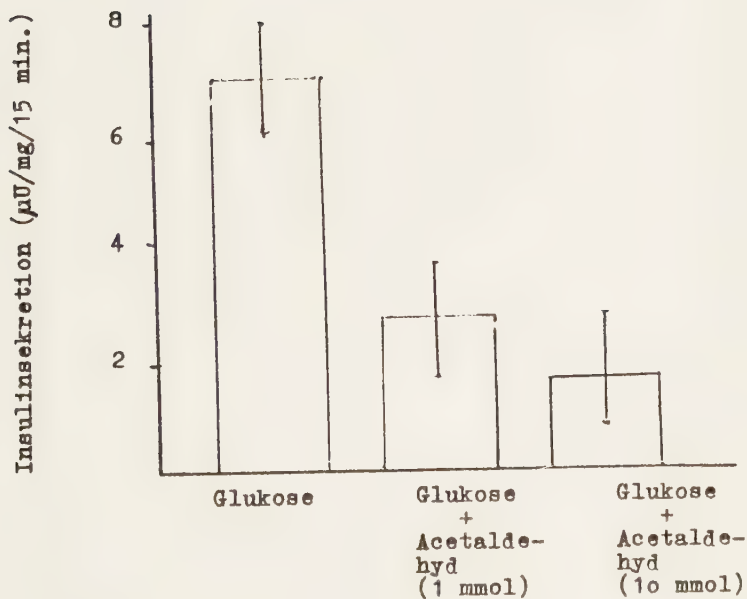
Weisen die voranstehenden Arbeiten bereits auf den Einfluß von Acetaldehyd auf hormonproduzierende Drüsen hin, so sei im folgenden noch besonders auf die Untersuchungen von Bivens et al (1974) aufmerksam gemacht, die sich mit weiteren sekretorischen Effekten des Acetaldehyds im Bereich der Bauchspeicheldrüse von Kaninchen bzw. Goldhamstern beschäftigten. Bivens et al zeigten, wie auch andere Autoren an verschiedenen Organen bereits nachgewiesen haben, daß Äthanol im Gegensatz zu Acetaldehyd kaum in der Lage ist, vergleichbare Effekte hervorzurufen. Dieses Phänomen steht u. U. in Zusammenhang mit der Tatsache, daß außerhalb der Leber kaum Alkoholdehydrogenase zu finden ist und somit außerhalb der Leber nur in geringem Maße die Umwandlung von Äthanol in Acetaldehyd möglich ist. Umso mehr überrascht die von Bivens et al festgestellte Parallelität der Unterdrückung der Insulinsekretion im Pankreas von Kaninchen, die sowohl von Äthanol wie auch von Acetaldehyd hervorgerufen wurde. Die Unterdrückung durch Acetaldehyd war grundsätzlich konzentrationsabhängig.

Getestet wurden Konzentrationen von 1,0, 2,5 und 10,0 mmol. Mit wachsender Acetaldehydkonzentration sank die Insulinsekretion, wenngleich bereits bei der niedrigsten Konzentration ein starker Rückgang der Insulinsekretion festzustellen war. Weiterhin stellten Bivens et al jedoch fest, daß dieser toxische Effekt nicht irreversibel war, sondern nach einem Bad von 60 Min. Dauer in acetaldehydfreier Ringerlösung die Bauchspeicheldrüsen wieder den Kontrollwerten entsprechend arbeiteten.

Sowohl funktionell wie histologisch waren an den Zellen keinerlei Veränderungen mehr feststellbar. Die Organe Leber, Magen und Nebenhoden enthalten Alkoholdehydrogenase, im Gegensatz z. B. zum Herzen. Bivens et al schließen aus ihren Ergebnissen, daß auch im Pankreas Alkoholdehydrogenase zu finden ist, und sich somit ein Gleichgewicht zwischen Äthanol und Acetaldehyd einstellt, welches für die Beeinflussung der Sekretion verantwortlich zu machen ist. (Abb. 5).

Abb. 5

INHIBITION GLUKOSE - STIMULIERTER INSULIN - SEKRETION
BEIM KANINCHEN DURCH ACETALDEHYD (Nach Bivens 1974)



Wie problematisch die Übertragung solcher Ergebnisse vom Tierversuch auf den Menschen ist, zeigen Kontrollversuche, die Bivens et al (1974) an Hamstern durchführten. Erstaunlicherweise sprach die Bauchspeicheldrüse von Hamstern in keiner Weise auf Äthanol an. Ebenso wenig konnte Acetaldehyd die Insulinsekretion verändern. Im Gegensatz zu den Bauchspeicheldrüsen der zuerst getesteten Kaninchen führte jedoch eine Stimulation mit Acetat zu einem signifikanten Anstieg der Insulinsekretion in den Bauchspeicheldrüsen der Hamster. Aufgrund dieser artspezifischen Unterschiede wagten Bivens et al in der Diskussion ihrer Ergebnisse keine Übertragung auf die Reaktion der menschlichen Betazellen; dies um so weniger, als die in den Versuchen verwendeten Alkoholkonzentrationen zwischen sechs- und hundertfach höher waren, als die im Menschen selbst nach exzessivem Alkoholgenuss gefundenen.

Inwieweit die häufige Erfahrung, daß Konzentrationen in vitro weit höher angesetzt werden müssen als in vivo, geeignet ist, diese Bedenken auszuräumen, bleibt unklar. Darüberhinaus erfolgt auch keine

Festlegung bezüglich des Mechanismus, der den Sekretionsveränderungen zugrunde liegt. Bivens et al tendieren unter drei aufgezeigten Möglichkeiten am ehesten zur Theorie der indirekten aminartigen Aktion des Acetaldehyds. In dieser Theorie geht Bivens davon aus, daß Acetaldehyd in der Lage ist, Epinephrin sowohl in der Medulla wie auch aus den Nevenendigungen des sympathischen Nervensystems freizusetzen. Norepinephrin ist ein kräftiger Inhibitor der Insulinsekretion. Die unterschiedlichen Reaktionen in den Beta-zellen von Kaninchen, Hamstern oder anderen Versuchsobjekten müßten demnach mit der Dichte der Vernetzung des sympathischen Nervensystems im Bezugsorgan korrelieren; das ist aber nicht der Fall.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

Schon niedrige Dosen Acetaldehyd stimulieren Nebennieren zu einer um 34 bis 66 % über der Norm liegenden Katecholaminfreisetzung. Die Acetaldehydkonzentration und ihre Einwirkungs-
dauer sind die entscheidenden Parameter für die Intensität der Stimulation. Diese Ergebnisse bestätigen die vorangegangenen Beobachtungen an Herz und Kreislauf, im besonderen auch die kinetischen Verhältnisse, die im Kapitel "Lunge" aufgezeigt wurden.

Weiterhin beeinflusst Acetaldehyd auch andere Hormondrüsen; so wird z. B. die Insulinsekretion bei Kaninchen durch Acetaldehyd gehemmt. Wie vorsichtig solche Untersuchungen zu bewerten sind, zeigt eine entsprechende Studie, die bei Hamstern zu völlig anderen Ergebnissen kommt. Die Interpretation dieses Phänomens hat ausschließlich hypothetischen Charakter. Wenngleich die These der indirekten aminartigen Wirkung von Acetaldehyd über die Freisetzung von Epinephrin aus dem mehr oder weniger dicht vernetzten sympathischen Nervenendigungen in sich durchaus schlüssig ist, wurde sie jedoch in dem vorliegenden Versuch nicht bestätigt.

5. Zentrales und peripheres Nervensystem

Metabolismus und Pharmakodynamik des Äthanol
und des Acetaldehyds

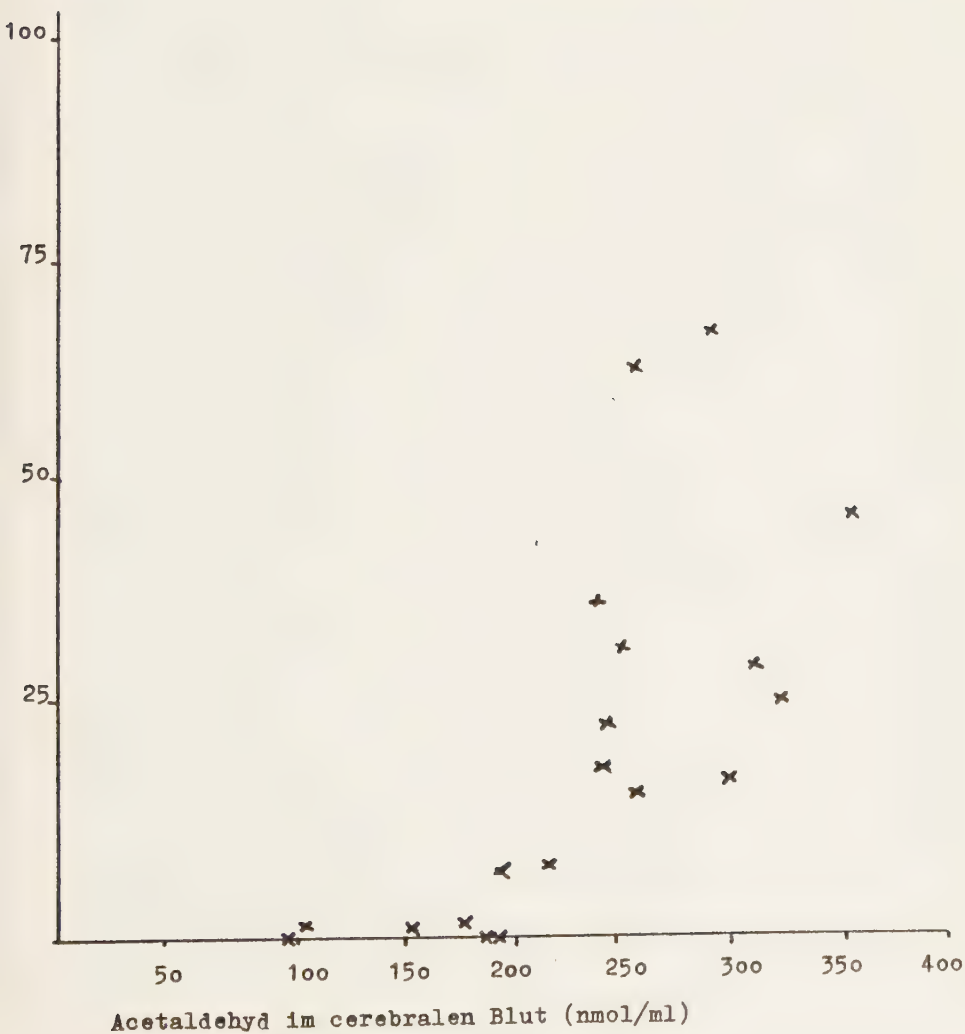
Der Interpretationsversuch von Bivens et al (1974) weist bereits auf den Einfluß von Äthanol und Acetaldehyd auf das Nervensystem hin. Darüberhinaus sind verschiedene klinische Symptome nach Alkoholgenuß bekannt. Diese umfassen beim Rauschzustand den vorübergehenden Ausfall der Kontrolle in den Bereichen Sprache, Gleichgewicht, Reaktionsgeschwindigkeit usw. und reichen bis zu irreversiblen Schädigungen beim chronischen Alkoholabusus. Diese für die Gesellschaft und die Umwelt des Erkrankten auffälligsten und befremdendsten Erscheinungen führten zu vielen Untersuchungen, auch unter dem Gesichtspunkt des Metabolismus und der Pharmakodynamik des Acetaldehyd im Gehirn, die in zahlreichen Veröffentlichungen ihren Niederschlag fanden. Es versteht sich von selbst, daß keine Experimente am Menschen durchgeführt werden konnten. Es sei deshalb zum wiederholten Male darauf hingewiesen, daß Analogschlüsse nur mit Einschränkungen zulässig sind.

Sippel (1974) untersuchte den Acetaldehydgehalt im Rattenhirn während des Äthanolabbaus. Er

stellte fest, daß 30 Minuten nach intra-peritonealer Injektion von Alkohol Acetaldehydkonzentrationen zwischen 100 und 360 nmol/ml im cerebralen Blut zu finden waren. (Abb. 6). Jedoch wurden keine signifikanten Mengen von Acetaldehyd in irgendeiner Hirnprobe gefunden, in der die Acetaldehydkonzentration im cerebralen Blut geringer als 250 nmol/ml war. Diese Resultate unterscheiden sich von früheren Ergebnissen, bei denen Sippel unterstellt, daß sich der gefundene Acetaldehyd in den Gehirnen ohne Enzymeinwirkung gebildet habe, nachdem das Hirn aus dem Organismus herausgelöst worden war. Um dieser Problematik bei der eigenen Arbeit zu entgehen, wurde die nicht enzymatische Bildung durch die Zugabe von Thioharnstoff verhindert. Das Nichtauffinden von Acetaldehyd im Gehirn bei niedrigem Acetaldehydblutspiegel läßt sich wahrscheinlich nicht auf eine Gewebischämie zurückführen. Das Laktat/Pyruvatverhältnis, einer der empfindlichsten Parameter für Gewebisanoxien, betrug im Durchschnitt 18. Auf dem langjährigen Wissen aufbauend, daß viele reaktive Komponenten an Plasmaproteine gebunden sind, und daß diese nicht in der Lage sind, die Blut/Hirnschranke zu überwinden, wurde die Möglichkeit einer solchen

Abb. 6

KONZENTRATIONEN VON ACETALDEHYD IN CEREBRALEM BLUT
(nach Sippel 1974)



Bindung des Acetaldehyds an Makromoleküle im Blut überprüft. Hierzu dialysierte Sippel heparinisiertes Vollblut in Gegenwart von Acetaldehyd und Äthanol. Die Ergebnisse dieser Dialyse ergaben keinerlei Anhaltspunkt für die Existenz einer Bindung der beschriebenen Art.

Folgerichtig entnahm Sippel Gehirnproben und gemischtes arteriovenöses Blut aus der Schädelhöhle, um beides der Untersuchung zuzuführen. Der durchschnittliche Blutgehalt in den Hirnproben bestimmt mit der Cyanmethämoglobin-Methode nach Klein (1945) betrug $75 \mu\text{l}$ pro Gramm Gewebe. Der Äthanolspiegel in Blut und Gehirn erreichte 30 Minuten nach der Injektion $75 \pm 10 \text{ nmol}$ pro Gramm, wodurch die oben genannten Ergebnisse bestätigt wurden.

Beziehen sich die Versuche von Sippel auf das in die Körperabläufe integrierte Gehirn, so beschäftigen sich Mukherij et al (1975) mit Äthanol und Acetaldehyd im isolierten perfundierten Rattengehirn. Mukherij et al stellten nach Perfusion mit radioaktiv markiertem Acetat und Acetaldehyd eine erhebliche Inkorporation von Radioaktivität in den freien Aminosäuren des cerebralen Gewebes fest

Es war ersichtlich, daß die Werte der inkorporierten Radioaktivität aus Acetat und Acetaldehyd in derselben Größenordnung lagen.

Wurde das isolierte Gehirn mit markiertem Äthanol perfundiert, so fand keine feststellbare Inkorporation der Radioaktivität in irgendeine der Aminosäuren des cerebralen Gewebes statt. Darüberhinaus konnte in keiner aus der Perfusionsflüssigkeit entnommenen Proben radioaktives CO_2 entdeckt werden, wenn in den Versuchen die Perfusionsflüssigkeit markiertes Äthanol enthielt.

Letzteres ist ein eindeutiger Beweis dafür, daß Äthanol im isolierten perfundierten Rattenhirn nicht metabolisiert wird, da offensichtlich die Alkoholdehydrogenase fehlt und somit kein Acetaldehyd entsteht.

Wenn durch die Arbeiten von Sippel (1974) und Mukherij (1975) die Frage nach der Blut/Hirnschranke als geklärt erscheinen kann, so steht noch der Einfluß des Alkohols auf die Psyche aus.

Dajani et al (1973) z. B. untersuchten den Metabolismus von β -Carbolidinen; hierzu führten sie aus, daß mehrere der β -Carboline wie auch viele andere synthetische Stoffe Serotonin-Antagonisten sind und einen außerordentlich großen Einfluß auf das Verhalten des Alkoholkonsumenten haben. Sind die Stoffwechselwege, die zur Bildung bestimmter β -Carboline führen, auch noch nicht voll erforscht, so folgerten Dajani et al dennoch, daß bestimmten endogen gebildeten β -Carbolidinen ein psychotischer Zustand zugeordnet werden kann.

Collins et al (1975) dachten daran, daß Salsolinol, welches sich als biologisch aktiver Stoff während bestimmter Situationen im chronischen Alkoholismus in kleinen Mengen zentral bilden könnte, für die psychischen und physischen Aspekte des Alkoholismus verantwortlich ist. Salsolinol wurde im Gehirn gebildet bei akuter Äthanolintoxikation von mit Pyrogallol vorbehandelten Ratten. Die Konzentration des Tetrahydroisochinolinprodukts von Dopamin bei mit Pyrogallol-Äthanol behandelten Ratten wurde auf ca. 17 ng/g im Mittelhirn, nucleus caudatus und Hirnstammregionen geschätzt.

Collins et al weisen nach, daß Salsolinol nur bei Ratten auftrat, denen die Kombination aus Äthanol und Pyrogallol gegeben wurde. Es wird angenommen, daß die Erleichterung der Äthanolabhängigen Salsolinolbiosynthese durch Pyrogallol im wesentlichen auf eine Anhebung der Blutspiegel des aus dem Äthanol entstandenen Acetaldehyd beruht. Bei allen Äthanolversuchen mit pyrogallolvorbehandelten Ratten waren die Konzentrationen von Dopamin und Norepinephrin im Gehirn signifikant herabgesetzt, wahrscheinlich wegen des erhöhten Acetaldehydgehaltes.

Collins et al beschreiten mit dieser Arbeit insoweit Neuland, als hiermit erstmals Salsolinol im Säugetiergewebe während des Alkoholmetabolismus nachgewiesen wird, während das Alkaloid bisher nur im Urin von mit Dopa behandelten Parkinsonpatienten entdeckt wurde.

Die Einwirkungen von Äthanol auf den Catabolismus der biogenen Amine wurden von einer Vielzahl von Wissenschaftlern bei verschiedenen Tieren sowie am Menschen ausführlich untersucht. Die ermittelten Daten legen den Schluß nahe, daß Äthanol oder dessen Metabolit Acetaldehyd einen

starken Einfluß auf den normalen Catabolismus der biogenen Amine im peripheren Nervensystem nimmt. Dieser Einfluß resultiert in einer Verschiebung von Oxydationsvorgängen, bei denen verschiedene Säuremetaboliten gebildet werden, zu Reduktionsvorgängen. Die hierbei gebildeten Alkoholmetaboliten werden ausgeschieden.

Lahti (1975) vermutet den Mechanismus, durch den diese Auswirkungen zustandekommen, in einem Wettbewerb des Acetaldehyds und aus biogenen Aminen entstandenen Aldehyden um die Aldehyddehydrogenase, die die Aldehyde in ihre entsprechenden Säuren umwandelt. Als Ursache wurde auch das herabgesetzte NAD-/NADH-Verhältnis genannt, das ebenfalls den Metabolismus aus dem oxidierenden in den reduzierenden Bereich verlagert. Obwohl diese Ergebnisse die Auswirkungen von Äthanol auf den Catabolismus biogener Amine erklären, ist ihr Beitrag für das Verständnis des Mechanismus der Wirkungsweise des Äthanol bei Intoxikationen oder Alkoholismus minimal. Am Rande sei hingewiesen auf die Untersuchungen von Lahti et al (1974) bezüglich der Änderungen der Gleichgewichtslage bei den biogenen Aminen durch Äthanol. Ihre kritischen Betrachtungen

der Untersuchungen auf diesem Gebiet führten sie zu der Ansicht, daß Äthanol bei physiologisch kompatiblen Konzentrationen und akuter Gabe wenig Einfluß - wenn überhaupt - auf die Pegel von Norepinephrin, Dopamin oder Serotonin nimmt. Mit dieser These steht die Arbeit in Einklang mit den Zweifeln der Vernetzungstheorie von Bivens et al (1974) (siehe oben).

Die Auswirkungen von Äthanol oder Acetaldehyd auf die Monoaminoxydase, Catechol-O-Methyltransferase oder auf die Aufnahme verschiedener, als gegeben angesehener Neurotransmitter durch das Hirngewebe konnten Lahti (1975) nur als sehr schwach oder nicht existent einstufen. Diese Ergebnisse sind mit einer früheren Arbeit Lahtis et al aus dem Jahre 1974 in Verbindung zu sehen. Diese frühere Untersuchung über die Effekte von Äthanol und Acetaldehyd auf Metabolismus und Bindung von biogenen Aminen läßt sich wie folgt zusammenfassen:

Bei physiologisch inkompatiblen Konzentrationen hat Acetaldehyd im Gegensatz zu Äthanol einen ausgeprägten Einfluß auf die Monoaminoxydaseaktivität. Beide Stoffe hemmen weder die

Aktivität der Catechol-O-Methyl-Transferase noch die Aufnahme von Norepinephrin durch die synaptischen Vesikel. Auch hatten sie nur einen geringen Einfluß auf die 5-Hydroxytryptopholsynthese im Gehirn.

Diese Ergebnisse von Lahti et al (1974) werden auch bestätigt von Majchrowicz (1973). Er testete die Auswirkungen auf die Bindung von Norepinephrinen an die synaptischen Vesikel durch Äthanol und Acetaldehyd. Es zeigte sich, daß Äthanol in einer Konzentration von 200 mmol und Acetaldehyd in einer Konzentration von 25 mmol keine Wirkung auf die Bildung von Norepinephrin an den synaptischen Vesikeln hatte, während das als positive Kontrolle mitgeführte Reserpin bereits in einer Konzentration von $3 \cdot 10^{-5}$ die Norepinephrinaufnahme um 69 % reduzierte. Auch ein Einfluß auf die Monoaminoxidase und die Catechol-O-Methyltransferase durch Äthanol und Acetaldehyd wurde nicht beobachtet. Jedoch wurde die Aldehyddehydrogenase durch Acetaldehyd kompetitiv gehemmt, wenn die Konzentration solche Werte erreichte, wie sie im Blut während einer Alkoholintoxikation gefunden werden. Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, daß der Einfluß

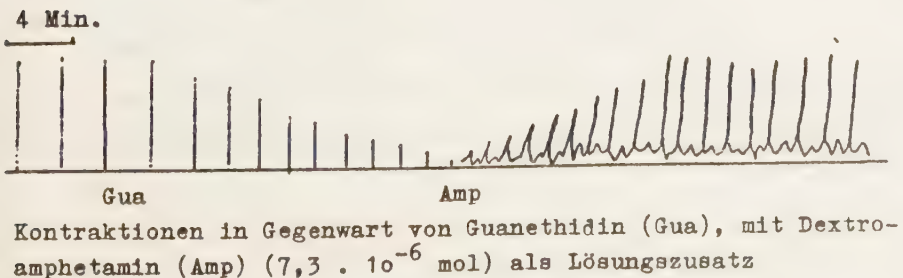
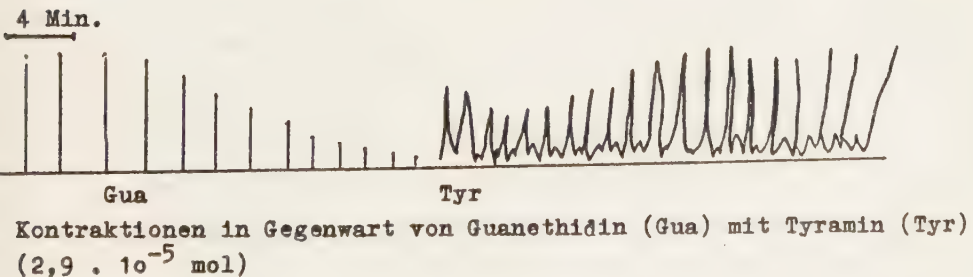
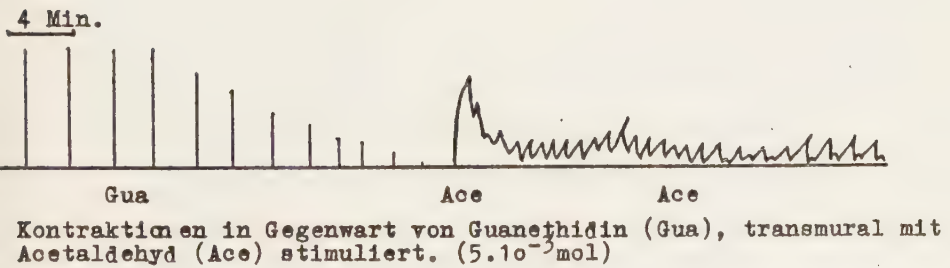
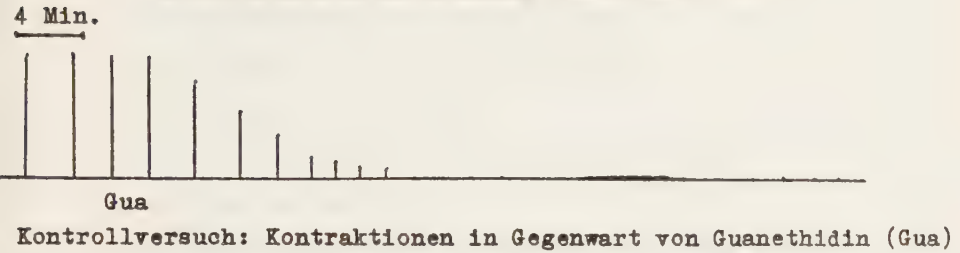
von Äthanol auf den Metabolismus biogener Amine durch Acetaldehyd über die Aldehyddehydrogenase zustandekommt und nicht über einen Einfluß auf die Monoaminoxidase. Die Veränderungen des Metabolismus der cerebralen biogenen Amine beruht möglicherweise auf einer kompetitiven Hemmung und nicht notwendigerweise auf Änderungen des NADH/NAD-Verhältnisses.

Diesen aufwendigen Untersuchungen stehen ebenso aufwendige Experimente von Lai et al (1975) gegenüber. In ihrem Versuchsaufbau gelang es mit einer Konzentration von 5 mmol Acetaldehyd teilweise, die durch 30 min dauernde Einwirkung von Guanetidin ($4 \cdot 10^{-6}$ mol) blockierte Reaktion des isolierten ductus deferens der Ratte auf eine transmurale Stimulation zu reaktivieren. Wurden nach der Blockierung und bei Vorhandensein oder Abwesenheit von Guanetidin Sympathomimetica wie Dextroamphetamin ($7,3 \cdot 10^{-6}$ mol) oder Tyramin ($2,9 \cdot 10^{-5}$ mol) zugeführt, so erzeugten sie eine graduelle oder vollständige Wiederherstellung der kontraktilen Reaktion auf die transmurale Stimulation.

Acetaldehyd erzeugte eine 41 %ige Wiederherstellung nach 20 Minuten, die in Gegenwart von Guanetidin nicht erhalten wurde. Wurde nach der Blockierung die Tyrodelösung durch eine guanetidinhaltige ersetzt, erzielte Acetaldehyd eine 49 %ige Wiederherstellung der Reaktion nach ca. 1 Stunde (Abb. 9). Der Guanetidingehalt im Gewebe wurde spektrofluorimetrisch unter allen experimentellen Bedingungen ermittelt und zeigte sich unverändert. Weder eine Vorbehandlung mit Reserpin ($2 \times 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) noch eine Denervation des ductus deferens führte zu einer Änderung des Guanetidingehaltes im Gewebe. Diese Ergebnisse führen zu dem Schluß, daß ein kleiner Teil des Guanetidins in den Nervenendigungen an einer Stelle angelagert und gebunden wird, die für die Norepinephrinfreisetzung wichtig ist. Es scheint, daß Sympathomimetica im ductus deferens der Ratte das Guanetidin von diesen spezifischen Stellen herauslösen und zu unspezifischen Gewebsstellen verlagern. Damit wäre im Gegensatz zu den Annahmen von Lahti und Majchrowicz zumindest eine indirekte Beeinflussung der Freisetzung von Norepinephrin durch Acetaldehyd gegeben.

Abb. 9

KONTRAKTIONEN DES VAS DEFERENS, ABHÄNGIG VON
VERSCHIEDENEN STIMULANTIEN (nach Lai 1974)



Ist in der vorbeschriebenen Fragestellung noch keine abschließende Meinungsbildung aufgrund gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnisse möglich, so sind doch zumindest die metabolischen Einflüsse von Acetaldehyd im Cortex und in subzellularen Anteilen des intakten Gehirns, insbesondere bezüglich der Reddoxspannung der Nervenzellen gesichertes Wissen.

Hassinen et al (1974) untersuchten hierzu die Reddoxspannung der Nervenzellen in vier Organisationsebenen: im intakten Hirncortex in vivo, in Corterscheiben, bei isolierten Nervenendigungen und in konventionellen subzellulären Fraktionen der Nervenzelle. Die Aktivität der Aldehyddehydrogenase wurde fluometrisch in folgenden Fraktionen des Hirncortex von Ratten bestimmt: Zellkern, Mitochondrien, Zytosol, Synapsenfraktionen. Die Konzentrationen des Acetaldehyd in diesen Gewebsteilen waren 0,33, 0,80, 0,22 und 0,66 nmol.mg Protein⁻¹ . Minute⁻¹. Zwei Werte für K_M wurden in gefrorenen und aufgetauten Mitochondrienpräparaten beobachtet: $1,0 \cdot 10^{-4}$ mol und $1,3 \cdot 10^{-6}$ mol. Der höhere Wert geht sicherlich auf das Vorhandensein von intakten Membranen

der Mitochondrien zurück. Der Sauerstoffverbrauch in den Synapsenfraktionen reagierte nicht empfindlich auf auskoppelnde Mittel, wurde jedoch durch Acetaldehyd (0,02 bis 5 mmol) blockiert. Die Reddoxspannung wurde durch Messung von NAD(P)H und der Flavoproteinfluoreszenz der Hirnmitochondrien und Synapsenfraktionen untersucht. In diesen Präparaten wurden die Nicotinamidnucleotide zum großen Teil oxidiert und die Reddoxspannung wurde durch Acetaldehyd nicht beeinflusst. Jedoch verursachte Acetaldehyd in Hirnrindenscheiben eine Herabsetzung des NAD(P)^+ , was durch Messung der Oberflächenfluoreszenz der Gewebsscheiben bei entsprechenden Wellenlängen erkennbar war. Auch in vivo verursachte Acetaldehyd eine Herabsetzung von NAD(P)^+ in der Hirnrinde. Diese Herabsetzung konnte durch Messung der Oberflächenfluoreszenz der Hirnrinde in vivo und durch chemische Messungen der Nicotinamidnucleotide in den Gewebeproben demonstriert werden, die mit Hilfe der Gefrierstopptechnik erhalten wurden.

Daß die intakten Zellen unterschiedliche Resultate gegenüber den Zellbestandteilen aufwiesen, erklärt

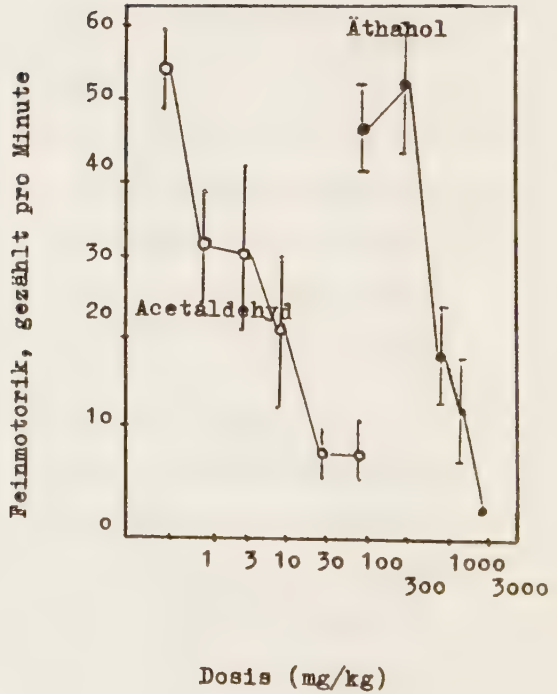
Hassinen et al (1974) durch die Annahme, daß der Einfluß der funktionierenden Nervenzellmembranen die direkten metabolischen Wirkungen der Zelle überlagert. Der Metabolismus von Acetaldehyd im Gehirn ist besonders interessant, da das Nervengewebe eine NAD-abhängige Aldehyddehydrogenase mit breiter Substratspezifität besitzt, die bei dem Metabolismus der biogenen Amine, von denen man weiß, daß sie als neurale Überträgersubstanzen wirken, eine physiologische Rolle spielen. Die Affinität der Aldehyddehydrogenase für Acetaldehyd ist sehr hoch. Somit könnten die geringen Acetaldehydkonzentrationen, die nach einer Äthanolinnahme im Blut vorhanden sind, den Metabolismus der Nervenzellen beeinflussen, was zum Teil die Auswirkungen des Äthanol auf das Nervensystem erklären würde.

Eines der bekanntesten Phänomene nach reichlichem Alkoholgenuß ist die zunehmende Beruhigung und Dämpfung des Konsumenten. Holtzmann et al (1974) veröffentlichten hierzu vergleichende Untersuchungen mit Acetaldehyd und Äthanol bezüglich der Unterdrückung der motorischen Aktivität an Mäusen. Die fein- und gesamtmotorische Aktivität von Mäusen wurde 15 Minuten lang in einem

Abstand von einer Minute nach der intravenösen Gabe von Äthanol oder Acetaldehyd gemessen. Acetaldehyd verringerte nur vorübergehend beide Arten der motorischen Aktivität, während die Auswirkungen von Äthanol länger anhielten. Die ED-50-Werte nach einer Minute für die Unterdrückung der feinen und der Gesamtaktivität durch Acetaldehyd betrugen 2,2 und 2,7 mg/kg. Die entsprechenden Werte für Äthanol betrugen 740 und 516 mg/kg. Die höchsten Testdosen betrugen 100 mg/kg für Acetaldehyd und 3000 mg/kg für Äthanol, die über die motorische Dämpfung hinaus auch eine psychisch-funktionale Sedierung herbeiführten. Die Versuchstiere waren für eine Zeit von 30 bis 120 Sekunden im direkten Anschluß an die Wirkstoffgabe vollkommen bewegungsunfähig. Bezieht man sich auf die ED-50-Werte, so ist Acetaldehyd in der ersten Minute nach der Injektion 336 mal wirksamer als Äthanol bezüglich der feinmotorischen Aktivität und 191 mal wirksamer in Bezug auf die Dämpfung der groben motorischen Aktivität. Holtzmann führt weiter aus, daß die Dämpfung der motorischen Aktivität bei Acetaldehyd relativ kurz anhielt. Im Gegensatz dazu überdauerte die Wirkung von Äthanol einen Zeitraum von 15 Minuten (Abb. 7).

Abb. 7

EFFEKTE VON ACETALDEHYD UND ÄTHANOL AUF DIE
FEINMOTORIK VON MÄUSEN IN DER 1. MINUTE NACH
DER ADMINISTRATION (nach Holtzmann 1974)



Die Ergebnisse dieser Studie demonstrieren, daß Acetaldehyd wesentlich stärker depressorisch auf das Zentralnervensystem wirkt, als Äthanol, wenn man im Gegensatz zu früheren Veröffentlichungen seine Auswirkungen direkt nach der Verabreichung bestimmt.

Im Grundsatz werden die vorgenannten Ergebnisse auch von Svensson et al (1973) getragen. Darüberhinaus erkannten Svensson et al, daß geringe Dosen von Äthanol die motorische Aktivität der Maus stimulieren. Eine Vorbehandlung mit 4-Methyl-Pyrazol potenzierte diese Wirkung.

Unter dem Thema der Signifikanz des Acetaldehyds bei Äthanolinduzierten Wirkungen auf Catecholamin-metabolismus und motorische Aktivität in der Maus untersuchten Svensson et al (1973) die Auswirkungen von Acetaldehyd (0,7 g pro kg, oral) oder 4-Methyl-Pyrazol (8 mg pro kg i. p.) und Äthanol (7g pro kg, oral) auf die Akkumulation von ^3H -Catecholaminen, die durch ^3H -Tyrosin im Mäusehirn gebildet werden. Es zeigte sich, daß jede Medikamentengabe die Ansammlung von ^3H -Catecholaminen erhöhte, ähnlich früheren Ergebnissen mit

Äthanol alleine. Der Einfluß von Acetaldehyd wurde durch eine Vorbehandlung mit Nialamid (100 mg pro kg i. p.), einem Monoaminoxydase-inhibitor, verhindert. Der Äthanolinduzierte Anstieg der Akkumulation der Catecholamine wurde, wenn überhaupt, von der Vorbehandlung mit 4-Methyl-Pyrazol, welches die Alkoholdehydrogenase hemmt, verstärkt. Aus den Untersuchungen läßt sich ableiten, daß erstens Acetaldehyd für die Erreichung der Wirkung von Äthanol auf die ^3H -Catecholaminakkumulation und die motorische Aktivität der Maus nicht erforderlich ist, zweitens der geringe catecholaminfreisetzende Effekt von Äthanol und Acetaldehyd sich von dem geringer Dosen von Amphetamin unterscheidet, und möglicherweise die Freisetzung von Aminen aus den Speichelgranula bewirkt.

Auch Ortiz et al (1974) führten Untersuchungen zur Rolle des Acetaldehyds bei der Ausbildung einer Abhängigkeit von Äthanol durch und bestätigten die früheren Ergebnisse von Svensson et al (1973) bezüglich der Motorik, unter Hinweis darauf, daß kleine Mengen Äthanol die lokomotorische Aktivität steigern, bis hin zu einem

Maximaleffekt nach zwei Stunden. Erst danach, besonders aber mit steigenden Konzentrationen, kommt es zu einem depressorischen Effekt.

Der Versuchsverlauf bei Mäusen, die Acetaldehyd ausgesetzt waren, verlief ähnlich.

Ab Erreichen der Schwellenkonzentration war die lokomotorische Depression vorherrschend. Bei vorangehenden niedrigeren Konzentrationen von Acetaldehyd erreichte die lokomotorische Stimulation ihren Höhepunkt nach ungefähr 30 Minuten. In dieser Zeit war auch ein auffallender Erregungszustand der Mäuse zu beobachten. Das Schwergewicht der Studie von Ortiz et al (1974) liegt jedoch auf einem anderen Gebiet. Nach chronischer Einwirkung von Äthanol- oder Acetaldehyddampf in Konzentrationen, die die motorische Aktivität unterdrücken, zeigten die Tiere ähnliche Verhaltensänderungen während des Entzugs und illustrierten eine gewisse Kreuzabhängigkeit. Mäuse, die Acetaldehyddampf ausgesetzt waren, zeigten ähnliche Acetaldehydkonzentrationen im Blut wie die mit Äthanol behandelten Mäuse, jedoch waren die im Gehirn gefundenen Acetaldehydkonzentrationen offenbar geringer. Während der chronischen Behandlung ergab sich bei keiner der

beiden Gruppen eine Akkumulation von Acetaldehyd im Blut oder im Hirngewebe. Eine chronische Äthanol - oder Acetaldehyd-gabe ist bei Mäusen mit einem Anstieg der Konzentrationen von Monoaminen (Noradrenalin, Dopamin und 5-HT) im Gehirn verbunden. Die Entwöhnung von Äthanol oder Acetaldehyd geht mit einem weiteren schnellen, jedoch vorübergehenden Anstieg der Hirncatecholamine, des Noradrenalin und des Dopamin einher. Dieses Ergebnis legt nahe, daß Acetaldehyd bei manchen der biochemischen und Verhaltensänderungen, die mit der Äthanolabhängigkeit verbunden sind, eine Rolle spielt.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

Traten bereits in den Abschnitten Leber, Herz und Kreislauf, Lunge und Niere mehrfach Forschungslücken und unterschiedliche Lehrmeinungen auf, so steigern sich diese Unsicherheiten in besonderem Maße beim Abschnitt peripheres und zentrales Nervensystem. Die einander widersprechenden Forschungsergebnisse lassen weder beim Metabolismus noch bei der Pharmakodynamik des Acetaldehyds

ein abschließendes Resümee zu. Durch die noch fehlenden wissenschaftlichen Absicherungen des Wirkungsmechanismus des Acetaldehyds ebenso wie des Äthanol's können im besondern keine Folgerungen auf die psychischen und funktionspsychotischen Erscheinungen des Alkoholismus und seiner graduellen Abstufungen gezogen werden.

Salsolinol, Dopamin, Norepinephrin und Serotonin sind die wahrscheinlichen Schlüsselsubstanzen für zukünftige Forschungen auf diesem Gebiet. Die untersuchten Arbeiten lassen in ihren Positionen keine Festlegung auf wahrscheinliche Tendenzen zu. So muß auch die Frage der Beeinflussung des sympathischen Nervensystems, besonders an seinen synaptischen Endigungen vorerst offen bleiben. Einig sind sich die Untersucher hingegen in der Beurteilung von Acetaldehyd bezüglich seiner Auswirkungen auf die motorische Aktivität. Acetaldehyd ist geeignet, in entsprechenden Dosen die gesamte motorische Aktivität zu verringern. Darüberhinaus wird eine starke psychisch-funktionale Sedierung beobachtet.

C) Diskussion und Zusammenfassung

Die rapide steigenden Zahlen Alkoholabhängiger bleiben weiterhin ein großes Problem. War der Verfasser dieser Dissertation eingangs der Meinung, daß es im großen und ganzen nur noch der Lösung eines gesellschaftspolitischen Problems bedarf, nämlich der Ergründung der psychologischen Ursachen, die für den Alkoholmißbrauch verantwortlich zu machen sind, so zeigte sich beim Literaturstudium, daß sehr wohl auch noch zahlreiche medizinische Fragestellungen unbeantwortet sind.

Am eindeutigsten läßt sich der Stoffwechsel, die Pharmakodynamik und die Wirkung des Alkohols (Äthanol) und seines ersten Abbauprodukts, des Acetaldehyds im Bereich der inneren Organe des Menschen bzw. der Säugetiere aufzeigen. Der Blutalkoholspiegel stimuliert die Leberzellen, Äthanol zu Acetaldehyd zu oxidieren. Sowohl die Alkoholdehydrogenase mit NAD/NADH, die Catalase mit H_2O_2 als auch das Microsomal Ethanol Oxidizing System der Lebermikrosomen sind in verschiedenen Stoffwechselwegen Träger dieser Abbaureaktion. Unerforscht ist die Frage nach

dem quantitativen Anteil der drei Abbau-systeme für den Äthanolmetabolismus ebenso wie die Frage der Lokalisation, bei der sowohl mitochondriale wie auch zytoplasmatische Anteile als sicher gelten. Der Acetaldehyd selbst hemmt die endogene Fettsäureoxidation, die Ketonkörperproduktion, die Aktivität des Zitronensäurezyklus und der Phosphorylierungskette in der Leber.

Außerhalb der Leber zeigt der Acetaldehyd an Herz und Kreislauf seinen größten Einfluß. Der Wirkstoff führt in der Gefäßperipherie zu einem indirekten vasokonstriktorischem Effekt über die Freisetzung von Catecholaminen, zentral jedoch zu einem direkten vasodilatatorischen Effekt. Am Herzen korreliert damit eine direkte negativ inotrope Wirkung, die jedoch von der indirekt positiv inotropen Wirkung der Catecholamine überdeckt wird. Es resultiert daraus erhöhte Herzfrequenz, steigender Blutdruck und deutlich gesteigerter Sauerstoffverbrauch. Zu diesen Vorgängen kommt noch der acetaldehydbedingte Rückgang der Herzproteinsynthese als verantwortliche Grundlage für die Entwicklung einer Alkoholmyopathie.

Die catecholaminfreisetzende Wirkung des Acetaldehyds

ist einer der Wirkungsbereiche, der als weitgehend gesichert erforscht betrachtet werden kann. Schon kleinste Acetaldehydkonzentrationen bedingen Steigerungen der normalen Catecholaminfreisetzung bis um $2/3$. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Sekretionssteigerung und der Acetaldehydkonzentration sowie der Stimulationsdauer. Ist dem Perfusionsmedium zur Stimulation der Nebennierendrüse Calcium zugesetzt, so würde neben den Catecholaminen auch die Synthese und Freisetzung ihrer Tetrahydroisochinolinkondensationsprodukte durch Acetaldehyd hervorgerufen. Fehlt Calcium in diesem Medium, so verursacht Acetaldehyd die Synthese von Tetrahydroisochonolinen und die Freisetzung von Catecholaminen, nicht aber deren Synthese. In einem weiteren hormonproduzierenden Organ, nämlich der Bauchspeicheldrüse, konnte eine acetaldehydabhängige Sekretion nachgewiesen werden.

Wie kritisch man solchen Tierversuchen gegenüber sein muß, zeigt gerade dieses letzte Beispiel. Die erst getesteten Kaninchen zeigten eine ganz andere Reaktion des Pankreas als die Kontrollversuche an Hamstern. Die Insulinsekretion der Kaninchen wurde sowohl von Äthanol wie auch von

Acetaldehyd unterdrückt. Beide Wirkstoffe zeigten bei den Hamstern im Gegensatz zu Acetat keinen Einfluß auf die Insulinsekretion. Dieses Beispiel ist ein klassischer Hinweis auf die Fragwürdigkeit der Übertragung tier-experimenteller Forschungen auf den menschlichen Organismus.

Die größten Forschungslücken klaffen jedoch zweifellos bei dem Fragenkomplex: Wirkungen des Alkoholismus auf das Nervensystem. Es scheint gesichert, daß Acetaldehyd nicht an Plasmaproteine gebunden ist und somit bei entsprechender Dosierung die freien Aminosäuren des cerebralen Gewebes inkorporiert. Dagegen ist völlig ungeklärt, welchen Einfluß Acetaldehyd auf die Bildung von z. B. β -Carbolinen, Salsolinol, Norepinephrin, Dopamin und Serotonin hat, genauso wenig wie sich eindeutig psychotische Zustände der Anwesenheit oder Abwesenheit vorgenannter Stoffe zuschreiben lassen.

D) Literaturnachweis

Bivens, C.

Effect of ethanol and its
metabolites on insulin
secretion

Feldmann, J.

Quart. J. Stud. Alc. 35;
635-48 (1974)

Buddecke, E.

Grundriß der Biochemie
Walter de Gruyter, Berlin 1973
S. 422

Byington, K.

The effects of acetaldehyde
on the kinetics of the energy-
dependent phosphate - induced
swelling of rat liver mitochondria
Life Sci. 11; 301-7 (1972)

Yeh, J.

Cederbaum, A.

Effect of acetaldehyde on
activity of shuttles for the
transport of reducing
equivalents into the mitochondria
Febs. Lett. 37; 89-92 (1973)

Lieber, C.

Rubin, E.

Cederbaum, A.

Lieber, C.

Rubin, E.

Effect of acetaldehyde on
fatty acid oxidation and
ketogenesis by hepatic
mitochondria

Arch. Biochem. Biophys. 169;
29-41 (1975)

Collins, M.

Bigdeli, M.

Tetrahydroisoquinolines in vivo.
I Rat brain formation of
salsolinol, a condensation product
of dopamine and acetaldehyde
under certain conditions during
ethanol intoxication
Life Sci. 16; 585-601 (1975)

Dajani, R.

Saheb, S.

A further insight into the
metabolism of certain β -carboline
Am.NY.Acad. Sci. 215; 120-23
(1973)

Dalham, T.

Edfors, M.

Rylander, R.

Nasal absorption of organic
matter in animal experiments:
I Experimental technique and
tobacco smoke absorption
Arch. Environ.Health 22;554-56
(1971)

- Egle, J. Effects of inhaled acetaldehyde and propionaldehyde on blood pressure and heart rate
Toxicol. Appl. Pharmacol. 23;
131-35 (1972)
- Egle, J. Single-breath retention of acetaldehyde in the dog
Arch. Environ. Health 24; 354
(1972)
- Egle, J. Cardiovascular effects of
Hudgins, P. intravenous acetaldehyde and
Lai, F. propionaldehyde in the
anesthetized rat
Toxicol. Appl. Pharmacol. 24;
636-44 (1973)
- Hassinen, J. Metabolic effects of
Härkönen, M. acetadehyde in the intact rat
Ylikahri, R. brain cortex and its subcellular
fractions
Brain Res. 70; 301-312 (1974)

Hilding, A.

Philipi, J.

A method of determining nasal
filtration of cigarette smoke:
Application and results in
guinea pigs anesthetized and
soon after death

Ann. Otol. 75; 714-24 (1966)

Holtzmann, S.

Schneider, H.

Comparison of acetaldehyde and
ethanol depression of motor
activity in mice

Life Sci. 14; 1243-50 (1974)

Karlsson, P.

Lehrbuch der Biochemie

Thieme, Stuttgart 1972

S. 251

Lahti, R.

Majchrowicz, E.

Ethanol and acetaldehyde effects
on metabolism and binding of
biogenic amines

Q. J. Stud. Alcohol 35; 1-14
(1974)

Lahti, R.

Alcohol, aldehydes and biogenic
amines

Adv. Exp. Med. Biol. 56; 239-53
(1975)

- Lai, F.
Hudgins, P.
Partial reversal of guanethidine induced adrenergic neuron blockade by acetaldehyde
Toxicol. Appl. Pharmacol. 32; 377-84 (1975)
- Lindros, K.
Vihma, R.
Forsander, O.
Utilization and metabolic effects of acetaldehyde and ethanol in the perfused rat liver
Biochem. J. 126; 945-52 (1972)
- Lindros, K.
Oshino, H.
Parilla, R.
Williamson, J.
Characteristics of ethanol and acetaldehyde oxidation on flavine and pyridine nucleotide fluorescence changes in rat liver
Biol. Chem. 249; 7956-63 (1974)
- Majchrowicz, E.
Alcohol, acetaldehyde and biogenic amines
Am. NY. Acad. Sci. 215; 84-88 (1973)
- McCloy, R.
Prancan, A.
Nakano, J.
Effects of acetaldehyde on the systemic pulmonary and regional circulations
Cardiovasc. Res. 8; 216-26 (1974)

Mukherji, B.

Kashiki, Y.

Ohyanagi, H.

Sloviter, H.

Metabolism of ethanol and
acetaldehyde in the isolated
perfused rat brain
J. Neurochem. 24; 841-43
(1975)

Nguyen, M.

Gallis, L.

Effect of acetaldehyde on the
isolated, non-working guinea pig
heart, independence of the
coronary flow increase from
changes in heart rate and oxygen
consumption
Can. J. Physiol. Pharmacol. 52;
602-12 (1974)

Ortiz, A.

Griffiths, P.

Littelton, J.

A comparison of the effects of
chronic administration of
ethanol and acetaldehyde to mice:
evidence for a role of acetaldehyde
in ethanol dependence
J. Pharm. Pharmac. 26; 249-60
(1974)

Parilla, R.

Ohkawa, K.

Lindros, K.

Zimmermann, P.

Williamson, A.

Williamson, J.

Functional compartmentation of
acetaldehyde oxidation in rat
liver
Biol.Chem. 249; 4926-33 (1974)

- Rahwan, R. Differential secretion of
O'Neill, P. acetaldehyde and tetraisoquinolines from the bovine adrenal
Miller, D. medulla
Life Sci. 14; 1927-38 (1974)
- Schneider, R. Effects of length of exposure to
and concentration of acetaldehyde
on the release of catecholamines
Biochem. Pharmacol. 23; 223-39
(1974)
- Schneider, F. Distribution of exogenous
acetaldehyde in cow adrenal
medulla chromaffin granules
J. Pharm. Pharmacol. 26; 325-34
(1974)
- Schreiber, S. Alcoholic cardiomyopathy
Oratz, M. II. The inhibition of cardiac
Rothschild, M. microsomal protein synthesis by
Reff, F. acetaldehyde
Evans, C. J. Mol. Cell. Cardiol. 6; 201-13
(1974)

Schreiber, S.

Oratz, M.

Rothschild, M.

Alcoholic cardiomyopathy: the effect of ethanol and acetaldehyde on cardiac protein synthesis
Recent Adv. Stud. Cardiac Struct. Metab. 7; 431-42 (1975)

Sippel, H.

The acetaldehyde content in rat brain during ethanol metabolism
J. Neurochem. 23; 451-52
(1974)

Svensson, T.

Waldeck, B.

Significance of acetaldehyde in ethanol induced effects on catecholamine metabolism and motor activity in the mouse
Psychopharmacologica 31; 229-38
(1973)

Thurmann, R.

Hepatic alcohol oxidation and its metabolic liability
Fed. Proc. 36; 1640-46
(1977)

Williams, J.

Tada, M.

Katz, A.

Rubin, E.

Effect of ethanol and acetaldehyde
on the $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ -activated
adenosine triphosphatase
activity of cardiac plasma
membranes

Biochem. Pharmacol. 24; 27-32
(1975)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. H.-B. Wuermeling, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin, danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Korreferats und die mir eingeräumte Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Frau Prof. Dr. Dr. Geldmacher - v. Mallinckrodt für die Überlassung dieses Themas und ihre hilfreiche Unterstützung meinen besten Dank auszusprechen.

Eingeschlossen seien weiterhin Frau Brigitte Neely für die Schreibmaschinenarbeit, Herr Dr. Kurt Franke für seine Hilfe bei der Übersetzung der ausgewählten Artikel und Herr Götz v. Stromberg für die Zurverfügungstellung verschiedener technischer Büroeinrichtungen.

Lebenslauf

Am 26. Februar 1951 wurde ich als Sohn des praktischen und Lungenfacharztes Dr. med. Georg Zapfe und seiner Ehefrau Maria in Erlangen geboren.

Im Alter von sechs Jahren wurde ich in Erlangen an der Loschke-Schule eingeschult. Nach der fünften Klasse Hauptschule trat ich an das Gymnasium über. 1972 legte ich am Christian-Ernst-Gymnasium das Abitur ab.

Nach einjährigem Studium der Fächer Chemie und Physik erhielt ich einen Studienplatz im Fach Humanmedizin.

Ununterbrochen in Erlangen verbleibend, legte ich 1976 an der Friedrich-Alexander-Universität das Physikum, 1977 den ersten Teil der ärztlichen Prüfung ab; nach bestandenem zweiten Abschnitt 1979 absolvierte ich das Praktische Jahr in der Chirurgischen, Medizinischen und Orthopädischen Universitätsklinik Erlangen. Mit der dritten ärztlichen Prüfung im Frühjahr 1980 beendete ich mein Studium.

